

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRÍA, D'OBSTETRICIA I

GINECOLOGIA, I DE MEDICINA PREVENTIVA

Estudio de las recurrencias y de la
supervivencia en los enfermos con tuberculosis
que han completado el tratamiento en la
ciudad de Barcelona

Tesis Doctoral

Juan Pablo Millet Vilanova

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRÍA, D'OBSTETRICIA I

GINECOLOGIA, I DE MEDICINA PREVENTIVA

Estudio de las recurrencias y de la
supervivencia en los enfermos con tuberculosis
que han completado el tratamiento en la
ciudad de Barcelona

Tesis Doctoral

Juan Pablo Millet Vilanova



DEPARTAMENT DE PEDIATRÍA, D'OBSTETRICIA I

GINECOLOGIA, I DE MEDICINA PREVENTIVA

Facultat de Medicina

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat:

Salud Pública i Metodologia de la Investigació Biomèdica

Memoria presentada por Juan Pablo Millet para acceder al Grado
de Doctor en Medicina

Directores:

Dr. Joan A. Caylà Buqueras

Dr. José M^a Miró Meda.

Barcelona, 2012

A Belén, Jan y Greta

Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado.

Un esfuerzo total es una victoria completa.

Mahatma Gandhi (1869-1948)

Mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis, el Dr Joan A. Caylà, creador hace 25 años del programa de tuberculosis de Barcelona, fuente de inspiración para otros programas, y gran conocedor de la epidemiología de las enfermedades infecciosas. Por el empuje y por creer en mi y en el proyecto de recurrencias siempre. Por su apoyo, su paciencia y entrega al trabajo y a sus trabajadores. Gracias por las oportunidades y por tener la puerta de su despacho siempre abierta.

Al Dr. José M^º Miró, co-director de mi tesis, por su apoyo y energía, sus *inputs* siempre cargados de calidad y experiencia. Por su contagiosa pasión y entusiasmo por la medicina, la investigación y la docencia. Por enseñarme que el pozo de la saber en medicina no tiene fondo.

A la Dra Angels Orcau, responsable junto al Dr Caylà, del Programa de TB. Por su ayuda en todo momento. Porque sin su apoyo, el proyecto de recurrencias no hubiera sido posible.

A Martí Casals i Joan Asensio per la vostra amistat i el vostredia a dia. Per tot el que aprenc de vosaltres, per les converses sobre futbol, sobre la vida, i de tantes altres coses. Afegir que el Messi no estarà mai en venda i si alguna vegada juga malament és perquè vol, com el mestre Ronaldinho.

A Jesús Ospina, coordinador del equipo de Agentes de Salud de la ASPB, por su amistad, por tener siempre a punto una conversación trascendente (o no), y de calidad. Porque además de hablar como nadie, escucha y lee entre líneas como pocos.

A los Agentes de Salud, piezas clave para el control de la TB en la Ciudad. Por el gran equipo profesional y humano que forman. En especial a Sajit, un agente especial, el 007 del grupo, por no dejar de sonreír haga el día que haga.

A todo el personal y servicio de epidemiología de la ASPB, por su gran trabajo diario y porque sin ellos esta tesis no podría haberse realizado. De forma especial a Carmen Serrano, *pal de*

paller del servicio, en la sombra. Por no tener nunca un no para nadie. A Ester Salmerón de la FUCAP. A la Dra Patricia García de Olalla y Cristina Rius por todo lo que me habéis enseñado. A la Dra Evelyn Shaw por todo lo que hemos aprendido sobre el tema y por compartir la pasión por las recurrencias en TB.

A Laia Fina y Lucía del Baño por su día a día, por el buenísimo trabajo y gran compañerismo. Por vuestro apoyo incondicional y por darme ánimos siempre para tirar adelante la tesis.

A Jeanne Nelson por su amistad y su calidad profesional y por haberme iniciado con paciencia en el mundo de los ensayos clínicos. Por la carrera del *Bay to Breakers* en SF, inolvidable.

A todos los investigadores de la UiTB, por lo que aprendo de vosotros en cada momento. Con vosotros veo cada vez que este país tiene una calidad de investigadores, de médicos y personal de enfermería de un nivel increíble. A Antonio, por enseñarme tanto sobre ensayos clínicos estos años.

A mis compañeros de MSF en RD Congo, por todo lo vivido, lo sufrido y aprendido en esos meses inolvidables. En especial a Segi, siguis on siguis. A mis compañeros de RDT/Fundación Vicente Ferrer en India, porque seguro seguimos creyendo en que eso es posible. En especial a Vicente, por la oportunidad de estar allí y por lo que sólo tú y yo sabemos. A esos niños, sus risas, su vitalidad y transparencia, nadadores entre la nada y el todo. Por recordarme que solo se vive una vez. Fueron meses intensos e inolvidables que me acompañaran siempre.

A todos mis amigos, por su gran amistad. A Hernán, Isa y Andrew porque si en este mundo se trabajara con vuestra entrega, sencillez, humanidad y conocimiento, no hubiera llegado nunca la crisis. A Tachas por hacer de mi un triatleta y por tantas cosas y momentos vividos. A Ángel, un médico y amigo "10", por su optimismo y contagiosa risa. Por tantos buenos momentos porque sigues devorando el queso como nadie. A Carlos por todo el camino recorrido juntos desde nuestra infancia.

A los pacientes por su entereza, su entrega, su ejemplo, su confianza. Porque cada uno de ellos permite que cada día demos un pequeño paso adelante en la investigación contra la TB. Y como no, a *Mycobacterium tuberculosis*, viejo pero no eterno amigo de batallas, porque activo o silente, resistente o sensible, sabemos donde vives y nos hemos quedado con tu cara.

Finalmente y de forma especial, a mis padres, a los que les debo todo. Por su entrega, apoyo y amor incondicional. A mis hermano y hermanas, cuñados/das y sobrinos, por ser como sois y estar siempre ahí. A mis tíos, en especial Montse y Milins por regar la semilla y creer siempre.

De la forma más especial, a Belén por lo vivido, lo aprendido, lo compartido, lo intangible e innombrable, por lo que ha de venir. Porque tu invisible esencia me recuerda el camino. A nuestros siempre Jan y Greta, pequeños grandes maestros, simplemente por ser.

FINANCIACIÓN

La realización de esta tesis ha sido en parte posible gracias a la financiación recibida de las siguientes entidades:

- Una beca de la Red de Centros de Investigación en Epidemiología y Salud Pública (RCESP) para la realización de un proyecto sobre enfermedades infecciosas importadas en el Servicio de Epidemiología de la *Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB)* durante el 2006 en el marco del proyecto “Tuberculosis e Inmigración”, Expediente FIS 04/2381. Año 2006.
- Contratación del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) durante dos años para integrarme en el Grupo de Enfermedades Transmisibles liderado por el Dr. Joan A. Caylà. Años 2007-2008.
- Contratación por parte de la *Fundació Catalana de Neumologia* para formar parte como coordinador del Site 31 de los *Tuberculosis Trials Consortium (TBTC)/Centres for disease Control and Prevention (CDC)* desde el 2009 hasta la actualidad.

Como autor de la tesis declaro no tener ningún tipo de conflicto de intereses y estar profundamente agradecido a estas entidades por haber depositado su confianza en mi trabajo todo este tiempo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
1. Acrónimos	21
2. Resumen	27
3. Introducción	45
3.1. Presentación de los artículos de la tesis	47
3.2 Justificación de la unidad temática de la tesis	49
3.3 Introducción temática	55
3.3.1 Generalidades y breve historia	55
3.3.2 Fisiopatología, infección y transmisión	56
3.3.3 Epidemiología	57
3.3.3.1 Incidencia en el mundo, países y regiones	57
3.3.3.2 Incidencia y mortalidad en España y Catalunya	61
3.3.3.3 La TB en Barcelona. Incidencia, perfil y programa	62
3.3.4 Influencia de la pobreza y crisis económica	65
3.3.5 Recurrencias en TB	67
3.3.5.1 Caracterización y definiciones	67
3.3.5.2 Factores asociados a recurrencias	68
3.3.5.3 Recurrencias: ¿reactivación o reinfección?	70

3.3.6 Mortalidad entre pacientes curados	72
3.3.7 Aplicabilidad y justificación	73
4. Hipótesis y Objetivos	77
4.1 Hipótesis	79
4.2 Objetivos	81
5. Metodología	83
5.1 Ámbito	85
5.2 Diseño y población de estudio	85
5.3 Definiciones	87
5.4 Variables y fuentes de información	88
5.5 Trabajo de campo	90
5.6 Laboratorio	92
5.7 Análisis estadístico	93
5.8 Consideraciones éticas	94
6. Resultados	97
6.1 Artículo 1: Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients	99
6.2 Artículo 2: Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: a population-based cohort study	107
6.3 Artículo 3: Tuberculosis recurrences in a cohort of HIV patients: the influence of HAART treatment	116

6.4 Artículo 4: Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or reactivation?	118
6.5 Artículo 5: Supervivencia en pacientes tuberculosos infectados por el VIH: evolución de la pandemia e impacto de los antiretrovirales	123
7. Discusión	125
7.1 Incidencia de recurrencia en TB	127
7.2 Factores asociados a recurrencia en TB	130
7.3 Recurrencias según TARGA en pacientes con VIH	133
7.4 Recurrencias: ¿reinfeción exógena o reactivación endógena?	134
7.5 Tasa de mortalidad y factores asociados	135
7.6 Fortalezas y limitaciones	139
8. Conclusiones	143
9. Recomendaciones	147
10. Referencias	155
11. Anexos	169
11.1 Encuesta de tuberculosis: cuaderno de recogida de datos	171
11.2 Tablas resumen de publicaciones relacionadas	175
11.3 Artículos	179

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de las variables demográficas y clínicas de la cohorte de 681 pacientes según hayan presentado recurrencia o no y su probabilidad (riesgo crudo) de sufrir una recurrencia en tuberculosis. Barcelona 1995-2005	101
Tabla 2: Probabilidad (riesgo ajustado) de sufrir recurrencia para diferentes variables. Barcelona 1995-2005	103
Tabla 3: Distribución de las características de la cohorte de 762 pacientes según su estado vital al final del seguimiento. Barcelona, 1995-2005	108
Tabla 4: Factors associated with death in a cohort of 762 successfully treated tuberculosis patients. Barcelona, 1995-2005	111
Tabla 5: Características clínicas y sociodemográficas basales de la cohorte de pacientes según tuberculosis recurrente o no. Barcelona, 2003-2006	119
Tabla 6: Resumen de las publicaciones más relevantes sobre recurrencias en tuberculosis y sus factores asociados (I)	177
Tabla 7: Resumen de las publicaciones más relevantes sobre recurrencias en tuberculosis y sus factores asociados (y II)	178

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Incidencia estimada de tuberculosos en casos por 100.000 habitantes en el 2010. Fuente: Informe de la OMS, 2011	58
Figura 2: Porcentaje de los casos de TB notificados entre población de origen extranjero en Europa en el 2009. Fuente: Informe ECDC, 2009	60
Figura 3: Evolución de la tuberculosis en Barcelona ciudad en el período 1987-2011	62
Figura 4: Evolución de los casos de TB y distribución en autóctonos e inmigrantes en Barcelona 1995-2010.	63
Figura 5: Programa de TB de Barcelona ciudad. Actores, funciones e interrelaciones.	64
Figura 6: Diagrama de flujo para la selección de la muestra y evolución de los pacientes. Recurrencias en Barcelona 1995-2005	100
Figura 7: Riesgo de recurrencia en TB por país de origen. Barcelona 1995-2005.	104
Figura 8: Riesgo de recurrencia en tuberculosis según sean Usuarios a Drogas Inyectadas. Barcelona 1995-2005	105
Figure 9: Riesgo de recurrencia en tuberculosis según sexo. Barcelona 1995-2005	106
Figura 10: Diagrama de flujos para la selección y evolución de los pacientes con tuberculosis. Mortalidad en Barcelona, 1995-2005	107
Figura 11: Curvas de Kaplan Meier del riesgo de muerte en una cohorte de pacientes con tuberculosis según el grupo de edad. Barcelona, 1995-2005	113

Figura 12: Curvas de Kaplan Meier del riesgo de muerte en una cohorte de pacientes con TB según el estado de infección por el VIH y UDI. Barcelona, 1995-2005	114
Figura 13: Curvas de Kaplan Meier del riesgo de muerte en una cohorte de pacientes con TB según la presencia de abuso de alcohol. Barcelona, 1995-2005	115
Figura 14: Diagrama de barras para la distribución de sexo según el tratamiento antiretroviral en una cohorte de pacientes con TB infectados por el VIH. Barcelona, 1987-2005	116
Figura 15: Curva de Kaplan Meier. Riesgo de recurrencia según el tratamiento antiretroviral en una cohorte de pacientes con TB infectados por el VIH. Barcelona, 1987-2005	117
Figura 16: Diagrama de flujos de la selección y evolución de los pacientes con tuberculosis. Barcelona, 2003-2009	118
Figura 17: Curva de Kaplan-Meier. Riesgo de recurrencia en VIH, pacientes previamente tratados e individuos que viven en Ciutat Vella. Barcelona, 2003-2009	121-122

1. ACRÓNIMOS

1. ACRÓNIMOS

ACS	Agentes Comunitarios de Salud
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AFR	Región africana de la OMS
AMR	Región americana de la OMS
ARV	Antiretrovirales
ASPB	<i>Agència de Salut Pública de Barcelona</i>
CEIC	Comité de Ética y de Investigación Clínica
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DE	:Desviación Estándar
ECDC	<i>European Centers for Disease Control and Prevention</i>
EMR	Región europea mediterránea de la OMS
EUR	Región europea de la OMS
DST	<i>Drug Susceptibility Testing</i> o Antibiograma
GDP	<i>Gross Domestic Product</i>
GPC	Guía de Práctica Clínica
HC	Historia Clínica
HPC	<i>High Priority Countries</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>

IC	Intervalos de confianza del 95%
IGRAs	<i>Interferon-Gamma Release Assays</i>
IJTL	International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
ITL	Infección Tuberculosa Latente
MDR	tuberculosis multi-drogo resistente
MIRU	<i>Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit</i>
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	:Personas-año de Seguimiento
PT	Prueba de la tuberculina
PBR	Países de Baja Renta
PPCTB	Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis
PPD	Derivado Proteico Purificado
RCA	<i>Registre Central d'Assegurats</i>
RFLP	<i>IS6110-based Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RR	Riesgo Relativo
SEAR	Región del sudeste asiático de la OMS

SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SIDB	Servicio de Información sobre Drogodependencias de Barcelona
TARGA	Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad
TB	Tuberculosis
TBTC	<i>Tuberculosis Trials Consortium</i>
TDO	Tratamiento Directamente Observado
TITL	Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente
UDI	Usuarios de Drogas Inyectadas
UITB	Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
WPR	Región del pacífico del oeste de la OMS
XDR	Tuberculosis Extensamente Resistente

2. RESUMEN

2. RESUMEN

TÍTULO

Estudio de las recurrencias y de la supervivencia en los enfermos con tuberculosis que han completado el tratamiento en la ciudad de Barcelona

ANTECEDENTES

Se conocen bien los factores asociados a la mala adherencia a los tratamientos y a la existencia de recidivas en tuberculosis (TB). Sin embargo, las tasas de recurrencia y sus factores asociados han sido escasamente descritos, especialmente entre pacientes curados de su primer episodio. Se desconoce, además si las recurrencias en nuestro contexto se deben a reinfección exógena o a reactivación endógena. Conocer las tasas de recurrencia puede tener una implicación en los programas de TB (PPCTB) ya que indica que debemos centrarnos en el grupo de población más vulnerable. Existen además, pocos datos sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes que completaron el tratamiento de la TB de forma correcta. Identificar a los que mueren y sus factores asociados o si la recurrencias influyen sobre la probabilidad de morir, ayudará a identificar las poblaciones a incluir en futuras intervenciones de salud pública. Por ello, el objetivo general de esta tesis es el conocer la incidencia y los factores predictores de tener una recurrencia en TB y de morir, en diferentes cohortes de pacientes con TB en Barcelona que completaron el tratamiento.

METODOLOGIA

Ámbito y diseño del estudio: Estudios de cohortes retrospectivos de base poblacional en pacientes residentes en la ciudad con TB notificada al PPCTB. Se seleccionaron los casos que habían completado el tratamiento de forma correcta según las recomendaciones europeas.

Población: Seguimiento de tres cohortes de pacientes en tres períodos bien diferenciados que han realizado el tratamiento de la TB de forma correcta:

- Cohorte 1995-1997: reclutamiento desde el 1 de octubre de 1995 hasta el 31 de octubre de 1997. Seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2005. Se estudió la evolución a recurrencia y a mortalidad. Se incluyeron todos los casos de residentes en la ciudad con TB confirmada por cultivo y que dispusieran de antibiograma realizado.

- Cohorte de 1987-2003: reclutamiento desde el 1 de enero de 1987 hasta el 31 de diciembre de 2003. Seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2005. Se estudió la evolución a recurrencia en la población de pacientes con TB e infectados por el VIH según si estuvieran en tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) o no.

- Cohorte 2003-2006: reclutamiento desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2006. Seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2009. Se estudió la evolución a recurrencia. Se incluyeron todos los casos de residentes en la ciudad con TB confirmada por cultivo y dispusieran o no de antibiograma realizado.

Se excluyeron, pues, del estudio los casos de TB que hubieran hecho el tratamiento de forma incorrecta o que tuvieran un nuevo episodio de TB antes de un año una vez finalizado el tratamiento al considerarse recidivas.

Todos los datos provenían de las encuestas epidemiológicas del PPCTB, realizadas sobre todos los casos detectados por enfermeras de Salud Pública. Tanto para el estudio de recurrencias

como el de mortalidad, se estudiaron variables sociodemográficas, de factores de riesgo, epidemiológicas, microbiológicas, clínicas, de diagnóstico y de tratamiento.

Se definió como recurrencia (*Recurrence*) a cualquier nuevo diagnóstico clínico y/o microbiológico de TB presentado por todo paciente que había completado el tratamiento de forma correcta y que hubiera estado sin TB un mínimo de un año desde el fin del tratamiento, pudiendo ser debido a una reinfección o reactivación. Si el nuevo episodio sucedía antes de un año, se consideraba una recidiva (*Relapse*) del mismo proceso.

Laboratorio:

Para la baciloscopia del esputo se utilizó la tinción de Ziehl-Neelsen. El cultivo se realizó tanto en medio sólido como en líquido mediante métodos convencionales. La técnica utilizada para determinar el genotipado fue la IS6110-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) y el Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit 12 (MIRU12) según protocolos estándar.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes cohortes. Se calculó la tasa global de letalidad y de recurrencia así como la específica para los colectivos más vulnerables expresada en casos por 100 personas-año de seguimiento (PAS). Se calculó el tiempo de seguimiento a partir del tiempo transcurrido desde el final del tratamiento de la TB en el caso del estudio de supervivencia o el final del tratamiento de la TB más un año en el caso de los estudios de recurrencias. Las variables significativas a nivel univariado ($p < 0,10$) o las de interés epidemiológico se incluyeron en el modelo final. El análisis estadístico se basó en el método de Kaplan–Meier, comparando las curvas mediante el test de Log-rank, y en la regresión de Cox calculándose los *Hazard Ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC) para las cohortes 1995/97 y 2003/06. Para la cohorte 1987/03 además se calcularon riesgos relativos (RR) considerando el tratamiento antirretroviral como período calendario.

RESULTADOS

En la cohorte 1995-1997, entre los 681 pacientes estudiados, hubo 29 recurrencias (tasa de recurrencias de 530 casos/100.000 PAS). La incidencia media de TB en Barcelona en el período fue de 36.2 casos por 100.000 habitantes. La incidencia de recurrencia fue 14.6 veces mayor en la cohorte que la incidencia de tener un primer episodio en la población general. Los factores asociados a recurrencia a nivel multivariado fueron, ser inmigrante (HR=3.2; CI: 1.2-9), usuario de drogas inyectadas (IDU) (HR=2.9; CI: 1.3-6.4) y ser varón (HR=4.3; CI: 1.3-14.6). En la cohorte 1987-2003 se observó como los pacientes sin tratamiento antiretroviral o con antiretrovirales en la era pre-TARGA, tenían mayor riesgo de recurrencia en TB (RR=2.3; CI: 1-5.8 y RR=4.8; CI: 2-12).

En la cohorte 2003-2006, entre los 971 casos detectados, hubieron 13 recurrencias (Tasa de recurrencia: 341 casos por 100.000 PAS). La incidencia fue 13 veces mayor que la incidencia de TB en la población general. La probabilidad de recurrencia a los 1, 3 y 5 años fue del 0.1%, 1.4% y 1.6%, respectivamente. Los factores asociados a un mayor riesgo de recurrencia fueron estar infectado por VIH (HR=4.3; CI: 1.3-14), vivir en Ciutat Vella (HR=3.8, CI: 1.3-11) y tener una historia de TB en el pasado (HR=5.3, CI: 1.7-16). El estudio de epidemiología molecular estuvo disponible en 6 casos, y hubo 3 reinfecciones y 3 reactivaciones.

El estudio de la cohorte 1995-1997 observó 173 muertes (22,7%) (Tasa: 3.400 muertes/100.000 PAS), siendo la tasa de la población general de 1.147/100.000. Los factores asociados a morir fueron: edad entre 41-60 años (HR=3.5; CI: 2.1-5.7), mayor a 60 años (HR=14.6; CI: 8.9-24), abuso de alcohol (HR=1.7; CI: 1.2-2.4) y ser UDI infectado por el VIH (HR: 7.9; CI: 4.7-13.3). Las recurrencias no se asociaron a mayor mortalidad (HR=0.8; CI: 0.3-2).

CONCLUSIONES

La incidencia de recurrencias en TB observada en el período 1995-2005 es baja y las observadas en el período 2003-2009 fueron más bajas todavía. Los pacientes que tuvieron una mayor probabilidad de recurrencia fueron los varones, los inmigrantes y los UDI en el primer período. Los pacientes que vivían en Ciutat Vella, los infectados por el VIH y los que habían tenido una TB previa, también tienen un mayor riesgo de tener una recurrencia en TB según lo observado en el segundo período. Los infectados por el VIH que están en TARGA, tienen un menor riesgo de recurrencia comparado con los que están sin tratamiento o en mono/biterapia con antiretrovirales. Además, un paciente con TB, a pesar de haber completado el tratamiento tiene una mayor probabilidad de tener una recurrencia comparado con el riesgo que tiene la población general de tener un primer episodio.

Las recurrencias se debieron en la mitad de los casos a reinfección exógena por una cepa de *M. tuberculosis* diferente y en la otra mitad se debieron a una reactivación endógena del bacilo.

La tasa de mortalidad es mayor que la mortalidad de la población general. El alcoholismo, tener 41 años o más y ser un UDI infectado por el VIH, están asociados a un mayor riesgo de muerte a pesar de haber completado el tratamiento. Haber tenido una recurrencia no se asoció a un mayor riesgo de mortalidad.

RESUM

TÍTOL

Estudi de les recurrències i de la supervivència en malalts amb tuberculosi que han completat el tractament a la ciutat de Barcelona.

ANTECEDENTS

Es coneixen bé els factors associats a la mala adherència als tractaments i a l'existència de recidives en tuberculosi (TB). No obstant això, les taxes de recurrència i els seus factors associats han estat escassament descrits, especialment entre pacients curats del seu primer episodi. Es desconeix, a més, si les recurrències en el nostre context es deuen a reinfecció exògena o reactivació endògena. Conèixer les taxes de recurrència pot tenir una implicació en els programes de TB (PPCTB) ja que indica que hem de centrar en el grup de població més vulnerable. Existeixen a més, poques dades sobre la supervivència a llarg termini dels pacients que van completar el tractament de la TB de forma correcta. Identificar els que moren i els seus factors associats o si la recurrències influeixen sobre la probabilitat de morir, ajudarà a identificar les poblacions a incloure en futures intervencions de salut pública. Per això, l'objectiu general d'aquesta tesi és el conèixer la incidència i els factors predictors de tenir una recurrència en TB i de morir, en diferents cohorts de pacients amb TB a Barcelona que van completar el tractament.

METODOLOGIA

Àmbit i disseny de l'estudi: Estudis de cohorts retrospectius de base poblacional en pacients residents a la ciutat amb TB notificada PPCTB. Es van seleccionar els casos que havien completat el tractament de forma correcta segons les recomanacions europees.

Població: Seguiment de tres cohorts de pacients en tres períodes ben diferenciats que han realitzat el tractament de la TB de forma correcta:

- Cohort 1995-1997: reclutament des de l'1 d'octubre de 1995 fins el 31 d'octubre de 1997. Seguiment fins al 31 de desembre de 2005. Es va estudiar l'evolució a recurrència i la mortalitat. Es van incloure tots els casos de residents a la ciutat amb TB confirmada per cultiu i que disposessin d'antibiograma realitzat.

- Cohort de 1987-2003: reclutament des de l'1 de gener de 1987 fins al 31 de desembre de 2003. Seguiment fins al 31 de desembre de 2005. Es va estudiar l'evolució a recurrència en la població de pacients amb TB i infectats pel VIH segons si estiguessin en tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) o no.

- Cohort 2003-2006: reclutament des de l'1 de gener de 2003 fins al 31 de desembre de 2006. Seguiment fins al 31 de desembre de 2009. Es va estudiar l'evolució a recurrència. Es van incloure tots els casos de residents a la ciutat amb TB confirmada per cultiu i disposessin o no d'antibiograma realitzat.

Es van excloure, doncs, de l'estudi dels casos de TB que hagin fet el tractament de forma incorrecta o que tinguessin un nou episodi de TB abans d'un any un cop finalitzat el tractament en considerar recidives.

Totes les dades provenien de les enquestes epidemiològiques del PPCTB, realitzades sobre tots els casos detectats per infermeres de Salut Pública. Tant per a l'estudi de recurrències com el de mortalitat, es van estudiar variables sociodemogràfiques, de factors de risc, epidemiològiques, microbiològiques, clíniques, de diagnòstic i de tractament.

Es va definir com recurrència (*Recurrence*) a qualsevol nou diagnòstic clínic i/o microbiològic de TB presentat per tot pacient que havia completat el tractament de forma correcta i que hagués estat sense TB un mínim d'un any des de la fi del tractament, podent ser degut a una

reinfecció o reactivació. Si el nou episodi succeïa abans d'un any, es considerava una recidiva (*Relapse*) del mateix procés.

Laboratori:

Per a la bacil·loscòpia de l'esput es va utilitzar la tinció de Ziehl-Neelsen. El cultiu es va realitzar tant en medi sòlid com en líquid mitjançant mètodes convencionals. La tècnica utilitzada per determinar el genotipatge va ser la *IS6110-Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) i el *Mycobacterial Interspersed repetitive Unit 12* (MIRU12) segons protocols estàndard.

Anàlisi estadística:

Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les diferents cohorts. Es va calcular la taxa global de letalitat i de recurrència així com l'específica per als col·lectius més vulnerables expressada en casos per 100 persones-any de seguiment (PAS). Es va calcular el temps de seguiment a partir del temps transcorregut des del final del tractament de la TB en el cas de l'estudi de supervivència o el final del tractament de la TB més un any en el cas dels estudis de recurrències. Les variables significatives a nivell univariat ($p < 0,10$) o les d'interès epidemiològic es van incloure en el model final. L'anàlisi estadística es va basar en el mètode de Kaplan-Meier, comparant les corbes mitjançant el test de Log-rank, i en la regressió de Cox calculant els *Hazard Ratio* (HR) amb els seus intervals de confiança del 95% (IC) per a les cohorts 1995/97 i 2003/06. Per a la cohort 1987-1903 a més es van calcular riscos relatius (RR) considerant el tractament antiretroviral com a període calendari.

RESULTATS

En la cohort 1995-1997, entre els 681 pacients estudiats, hi va haver 29 recurrències (taxa de recurrències de 530 casos/100.000 PAS). La incidència mitjana de TB a Barcelona en el període va ser de 36.2 casos per 100.000 habitants. La incidència de recurrència va ser 14/6 vegades més gran en la cohort que la incidència de tenir un primer episodi en la població general. Els

factors associats a recurrència a nivell multivariat van ser, ser immigrant (HR = 3.2; CI: 1.2-9), usuari de drogues injectades (IDU) (HR = 2.9; CI: 1.3-6.4) i ser home (HR = 4.3; CI: 1.3-14.6). En la cohort 1987-2003 es va observar com els pacients sense tractament antiretroviral o amb antiretrovirals a l'era pre-TARGA, tenien més risc de recurrència en TB (RR = 2.3; CI: 1-5.8 i RR = 4.8; CI: 2-12).

En la cohort 2003-2006, entre els 971 casos detectats, van haver 13 recurrències (Taxa recurrència: 341 casos per 100.000 PAS). La incidència va ser 13 vegades major que la incidència de TB en la població general. La probabilitat de recurrència als 1, 3 i 5 anys va ser del 0.1%, 1.4% i 1.6%, respectivament. Els factors associats a un major risc de recurrència van estar infectat per VIH (HR = 4.3; CI: 1.3-14), viure a Ciutat Vella (HR = 3.8, CI: 1.3-11) i tenir una història de TB en el passat (HR = 5.3, CI: 1.7-16). L'estudi d'epidemiologia molecular va estar disponible en 6 casos, i va haver 3 reinfeccions i 3 reactivacions.

L'estudi de la cohort 1995-1997 va observar 173 morts (22,7%) (Taxa: 3.400 morts/100.000 PAS), sent la taxa de la població general de 1.147/100.000. Els factors associats a morir van ser: edat entre 41-60 anys (HR = 3.5; CI: 2.1-5.7), major a 60 anys (HR = 14/06; CI: 8.9-24), abús d'alcohol (HR = 1.7 de CI : 1.2-2.4) i ser UDI infectat pel VIH (HR: 7.9; CI: 4.7-13.3). Les recurrències no es van associar a major mortalitat (HR = 0.8; CI: 0,3-2).

CONCLUSIONS

La incidència de recurrències en TB observada en el període 1995-2005 és baixa i les observades en el període 2003-2009 van ser més baixes encara. Els pacients que van tenir una major probabilitat de recurrència van ser els homes, els immigrants i els UDI en el primer període. Els pacients que vivien a Ciutat Vella, els infectats pel VIH i els que havien tingut una TB prèvia, també tenen un major risc de tenir una recurrència en TB segons l'observat en el segon període. Els infectats pel VIH que estan en TARGA, tenen un menor risc de recurrència comparat amb els que estan sense tractament o en mono/biteràpia amb antiretrovirals. A

més, un pacient amb TB, tot i haver completat el tractament té una major probabilitat de tenir una recurrència comparat amb el risc que té la població general de tenir un primer episodi.

Les recurrències es van deure a la meitat dels casos a reinfecció exògena per una soca de *M. tuberculosis* diferent i en l'altra meitat es van deure a una reactivació endògena del bacil.

La taxa de mortalitat és major que la mortalitat de la població general. L'alcoholisme, tenir 41 anys o més i ser un UDI infectat pel VIH, estan associats a un major risc de mort tot i haver completat el tractament. Haver tingut una recurrència no es va associar a un major risc de mortalitat.

ABSTRACT

TITLE

Study of recurrences and survival among patients who completed tuberculosis treatment in the city of Barcelona

BACKGROUND

Tuberculosis (TB) risk factors associated with poor treatment adherence and relapse are well known. However, TB recurrence rate and its associated factors have been sparsely described, especially among patients cured from their first episode. Moreover, it is not well known whether recurrences are due to exogenous reinfection or endogenous reinfection in our context. Knowing the TB recurrence rates could have an implication in the Prevention and Control TB programs (PCTBP) since they underline that we should focus on the most vulnerable populations. There is also scarce data on long term survival of the patients who completed TB treatment. Identifying patients who die and the associated lethality factors or whether recurrences have an influence on the probability of dying, will help to identify the populations that should be included in future public health interventions. Therefore, the general objective of this thesis is to know the TB incidence and the risk factors associated with recurrence and death, in different cohorts of patients that completed TB treatment in Barcelona.

METHODOLOGY

Setting and study design: three population-based retrospective cohort studies among Barcelona city residents with reported TB to the PCTBP. Cases that completed TB treatment correctly according to the European recommendations were selected.

Population: Follow-up of three cohorts of patients that have performed TB treatment correctly during three well-differentiated periods:

- Cohort of 1995-1997: recruitment from October 1st, 1995 until October 31st, 1997. Follow-up until December 31st, 2005. Progress to TB recurrence and all cause mortality were studied. All cases of residents in the city with TB confirmed by culture and with performed drug susceptibility testing (DST) were included.

- Cohort of 1987-2003: recruitment from January 1st, 1987 until December 31st, 2003. Follow up until December 31st, 2005. Progress to recurrence among HIV positive TB patients according to whether they were under combined antiretroviral treatment (CART) or not was studied.

- Cohort of 2003-2006: recruitment from January 1st, 2003 until December 31st, 2006. Follow-up until December 31st, 2009. Progress to recurrence was studied. All cases of residents in the city with TB confirmed by culture with or without DST performed.

Patients with a new TB episode prior to one year after the end of TB treatment were considered relapses and excluded from the study. Cases with uncompleted TB treatment were also excluded.

All data were drawn from the epidemiological surveys of the PCTBP, performed by Public Health nurses. Socio demographic, risk factors, epidemiological, microbiological, clinical, diagnostic and treatment variables were used for the recurrence and mortality studies.

A new TB episode after one year of treatment completion identified by clinical or microbiology results was considered a recurrence. It could be due either to re-infection or to reactivation. Every new TB case before one year after completing TB treatment was considered a relapse of the same episode.

Laboratory:

For the sputum smear the Ziehl-Neelsen staining was performed. The culture could be performed either in solid or liquid medium and standard methods were used. The *IS6110-Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) and *Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit on 12* (MIRU12) were used to determine the genotyping following the standard methods.

Statistical analysis:

A descriptive analysis was performed for each cohort of patients. Lethality and recurrence rates, expressed in cases per 100 person-year of follow-up (PY), were calculated for the whole cohorts and for subgroups of vulnerable populations. The follow-up time was considered the time elapsed since the end of TB treatment in the survival study. In the recurrence studies, the time of follow up was calculated considering the time elapsed since the end of TB treatment plus one year. The variables with a p value < 0.10 in the bivariate analyses or those with an epidemiological interest were included in the final models. The Kaplan Meier method was used and the Log-rank test was performed to compare curves for the bivariate analyses. For the cohorts 1995/97 and 2003/06, Cox regression models were used to obtain Hazard Ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). For the cohort 1987/03 the Relative Risks (RR) was calculated considering the antiretroviral treatment as a calendar period variable.

RESULTS

In the 1995-1997 cohort, among the 681 patients there were 29 recurrences (rate of 530 cases/100.000 PY). The mean TB incidence in Barcelona in the period was 36.2 cases per 100,000 inhabitants. The incidence of recurrence was 14.6 times higher in the cohort compared to the probability of a first episode in the general population. The factors associated with recurrence at multivariate level were: being an immigrant (HR=3.2; CI: 1.2-9), injecting drug use (IDU) (HR=2.9, CI: 1.3-6 .4) and male sex (HR=4.3, CI: 1.3-14.6). In the 1987-2003 cohort patients without antiretrovirals or during the pre-CART era had more risk of TB recurrence (RR: 2.3, CI: 1-5.8 and RR: 4.8, CI: 2-12, respectively).

In the 2003-2006 cohort, among the 971 detected cases, there were 13 recurrences (rate of 341 cases/100,000 PY). The incidence was 13 times higher than in the general population. The probability of recurrence at 1, 3 and 5 years was of 0.1%, 1.4% and 1.6%, respectively. The factors associated with recurrence were being a HIV-IDU patient (HR= 4.3, CI: 1.3-14), living in the inner city (HR=3.8, CI: 1.3-11) and to have had TB in the past (HR=5.3, CI: 1.7-16). The molecular epidemiology was available in 6 cases; there were 3 re-infections and 3 reactivations.

In the 1995-1997 cohort there were 173 deaths (22.7%) (Rate of 3400 cases/100.000 PY). The mortality rate in the general population was 1.147/100.000. The factors associated with death were age 41 to 60 (HR=3.5, CI: 2.1-5 .7), age greater than 60 (HR=14.6, CI: 8.9-24), alcohol abuse (HR=1.7, CI: 1.2-2.4) and being HIV-IDU patient (HR=7.9, CI: 4.7-13.3). TB recurrences were not associated with a higher mortality (HR=0.8, CI: 0.3-2).

CONCLUSIONS

The TB recurrence rate observed during the period 1995-2005 is low and the rate observed during the period 2003-2009 is even lower. Patients with a higher probability of recurrence were males, immigrants, and IDUs during the first period. In the second period, those who lived in the inner city, the HIV infected and those with previous TB also had a higher risk of recurrence. HIV infected patients under CART had a lower risk of recurrence than patients without antiretrovirals or in mono/bitherapy. In addition, despite TB treatment completion, TB patients have a higher risk of recurrence than that of the general population of having a first TB episode.

In half of the cases TB recurrences were due to an exogenous re-infection with a different *M. tuberculosis* strain and in the other half they were due to endogenous reactivation.

The mortality rate in the cohort was higher than in the general population. Alcohol abuse, age greater than 41 years or being an UDI-HIV infected patient were factors associated with a higher risk of mortality despite having completed the TB treatment. TB recurrence was not associated with a higher risk of mortality.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

El cuerpo básico de la tesis doctoral que se presenta, lo componen básicamente dos artículos publicados en revistas especializadas anglosajonas del primer cuartil de factor de impacto correspondientes a epidemiología y salud comunitaria y a ciencias básicas en medicina.

ARTÍCULO 1.- Tuberculosis Recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients.

Juan-Pablo Millet, Angels Orcau, Patricia García de Olalla, Cristina Rius, Martí Casals, Joan A. Caylà

Journal of Epidemiology and Community Health 2009; 63:799-804.

ARTÍCULO 2.- Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: a population-based cohort study.

Juan-Pablo Millet, Angels Orcau, Cristina Rius, Martí Casals, Patricia García de Olalla, Antonio Moreno, Jeanne Nelson, Joan A. Caylà.

PLOS ONE 2011;6:e25315. Epub 2011 Sep 28.

Dado su interés y por seguir la misma línea de investigación en recurrencias en tuberculosis (TB) y supervivencia, se presentan como material adicional dos artículos enviados a revista que actualmente están sujetos a revisión y uno extra ya publicado en formato electrónico, que es una revisión bibliográfica sobre la supervivencia en pacientes con TB infectados por el VIH.

ARTÍCULO 3.- Tuberculosis recurrences in a cohort of HIV patients: the influence of HAART treatment

Juan-Pablo Millet, Angels Orcau, Cristina Rius, Martí Casals, Patricia Garciade Olalla, Joan A. Caylà. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2012 [under 2nd review]

ARTÍCULO 4.- Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or reactivation.

Evelyn Shaw, Juan-Pablo Millet, Angels Orcau, Martí Casals, Jose M^a Miró, Joan A. Caylà JA.

PloS ONE 2012 [under review]

ARTÍCULO 5.- Supervivencia en pacientes tuberculosos infectados por el VIH: evolución de la pandemia e impacto de los antirretrovirales.

Laura Català, Juan-Pablo Millet, Juliana Reyes, Dolores Álamo-Junquera, Martí Casals, Angels Orcau, Patricia García de Olalla, Joan A. Caylà.

AIDS Cyber Journal 2011; Vol 14, nº3.

3.2 JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS

Al problema de la prevención y el control de la TB, además de la coinfección por el VIH y las resistencias farmacológicas, en los últimos años se ha remarcado el de los episodios repetidos de la enfermedad. Así pues, en la ciudad de Barcelona, los casos de TB no son tan numerosos como hace unos años, pero sí que son cada vez más complejos, afectando a poblaciones de inmigrantes de diversos países de baja renta y alta endemia de TB y a personas con un gran grado de marginalidad o con importantes barreras lingüísticas o/y culturales. Todo ello resulta en un aumento en la complejidad del manejo de los casos, con el peligro de incrementar el retraso diagnóstico y el inmenso reto de mantener una buena adherencia y completar el tratamiento en el tiempo necesario, realizar los seguimientos y controles pertinentes y realizar el estudio de contacto en los casos familiares o laborales del paciente con TB pulmonar.

A pesar de que los mayores índices de recurrencia en TB sucedan en los países de alta incidencia de TB que suelen ser los de baja renta per cápita, los de mediana y baja incidencia como veremos, no se escapan a este problema. En nuestro contexto, la incidencia real de las recurrencias en TB y sus factores asociados no han sido todavía bien definidos. Determinar la probabilidad de recurrencia y conocer los factores de riesgo asociados a una TB recurrente, permitirá saber como estamos respecto a otras ciudades y países. Además, nos permitirá conocer cuál es la población más susceptible sobre la que concentrar nuestros esfuerzos, ya sea desde la clínica, las unidades de TB o la propia vigilancia a través del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona (PPCTB), y centrar las intervenciones presentes y futuras.

Es por ello que se han estudiado hasta tres cohortes de pacientes que representan prácticamente la totalidad del espectro de casos y recogen cómo ha evolucionado la incidencia

de la enfermedad y cómo lo han hecho las características y perfiles de la población sobre la que mayor impacto ha tenido la TB a lo largo de los últimos 25 años. Las tres cohortes de pacientes estudiadas y su correspondiente tiempo de seguimiento, corresponden a los siguientes períodos:

1. **Cohorte 1995-1997: Artículos 1 y 2 de la Tesis.** Representa un período caracterizado por el predominio en la ciudad de tasas de TB superiores a los 50 casos por 100.000 habitantes. Una TB centrada en pacientes infectados por el VIH, al principio muchos sin tratamiento antiretroviral (ARV) o como mucho, hasta mediados de los años 90, con mono o biterapia. No es hasta los años 1996-1997 cuando pueden empezar a acceder a un tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) precoz, no exento de efectos secundarios y dificultades para llevar a cabo una buena adherencia. Predomina en esta época también otra epidemia el país y la ciudad de Barcelona, la de los usuarios de drogas inyectadas (UDI). Población especialmente vulnerable y marginal, muchos de ellos coinfectados por el VIH, sobre la que la TB impactó con especial fuerza. El seguimiento de esta cohorte se realizó hasta el año 2005. Sobre ella creímos de interés estudiar tanto las recurrencias en TB, la letalidad a largo plazo entre los que completaron el tratamiento y conocer si la recurrencia se asociaba a un mayor riesgo de muerte.
2. **Cohorte 1987-2003: Artículo 3 de la Tesis:** Período heterogéneo que encadena tres momentos claramente diferenciados. La era sin ARV (aproximadamente hasta el año 1992), la aparición de mono y biterapia con ARV (desde 1992 hasta 1995) y el inicio de la era TARGA (a partir de 1996-97). El seguimiento de esta cohorte fue realizado hasta

el año 2005 con el fin de observar si el hecho de estar en tratamiento con ARV, tenía un impacto sobre las recurrencias en TB.

3. **Cohorte 2003-2006: Artículo 4 de la Tesis:** Tras la llegada de inmigración masiva a la ciudad de Barcelona desde principios del año 2000, y la extensión del TARGA logrando un aumento drástico de la supervivencia entre pacientes VIH, este período viene caracterizado por una disminución progresiva de la TB entre autóctonos y un aumento progresivo sobre la población inmigrante. El seguimiento de la cohorte se realizó hasta diciembre de 2009 y se quiso estudiar además de los factores asociados, la epidemiología molecular de las recurrencias además de comparar las incidencias de recurrencia entre este y el período previo, para conocer si las recurrencias se debían a una reinfección exógena por un bacilo diferente o a una reactivación endógena por la misma cepa. Este dato tiene especial interés si se considera que en todas las cohortes de pacientes estudiadas, se estudiaron las recurrencias que sucedían entre los pacientes que completaron el tratamiento y que no tenían la recurrencia antes de un año, pues se hubieran considerado sino, recidivas del mismo proceso de TB.

4. Se consideró de interés la publicación de dos trabajos adicionales. El primero es un resumen del primer artículo de recurrencias publicado en la web “UAB Divulga” para dar a conocer los resultados a todo el colectivo de estudiantes universitarios (link: <http://www.uab.es/servlet/Satellite?cid=1096481464166&pagename=UABDivulga%2FPage%2FTemplatePageDetallArticleInvestigar¶m1=1276755213917>). Puesto que se trata de un resumen, no se ha creído conveniente que pueda ser considerado como un artículo diferente para la tesis. Respecto al segundo trabajo; con el fin de aumentar el conocimiento de ambas enfermedades, TB y VIH, entre el colectivo de pacientes

afectados, se realizó, además, un artículo de revisión de la TB en pacientes infectados por el VIH y se publicó posteriormente en una revista electrónica especializada y orientada a los pacientes para darle la máxima divulgación posible (Cyber AIDS Journal: [Link: http://www.ttmed.com/sida](http://www.ttmed.com/sida)). Este artículo, considerado como el **Artículo 5 de la Tesis**, se muestra íntegro en la sección de anexos de esta tesis.

Creímos que la mejor manera de enfocar los diferentes estudios que han acabado conformando esta tesis doctoral, era realizar diferentes estudios de cohortes de base poblacional por disponer de todos los datos epidemiológicos de los pacientes en el registro de TB del PPCTB de Barcelona. El enfoque desde el punto de vista retrospectivo en lugar de realizarlo de forma prospectiva ha permitido ahorrar costos y ganar tiempo al no tener que esperar años para observar los diferentes eventos de interés.

Después de los ensayos clínicos, los estudios de cohortes son considerados de los más relevantes para buscar la relación causal entre los factores de exposición y el desarrollo de la enfermedad o el evento deseado. De hecho, los estudios de cohortes son más similares a la población de estudio y más relacionados con la salud pública que los mismos ensayos clínicos. Por ello se consideran un tipo de diseño fundamental para la investigación epidemiológica. La clave es la existencia de un tiempo de seguimiento del conjunto de pacientes o cohorte. El seguimiento de los individuos expuesto y los no expuestos a uno o varios factores de riesgo o de exposición, llevará al desarrollo del evento de interés a estudiar, en el caso que os ocupa, la letalidad y la recurrencia.

La TB es una de las enfermedades que más podrían beneficiarse del diseño de estudios de cohortes, dado su largo período de tratamiento y el gran número de factores relacionados con ésta y las implicaciones para la salud pública que pueden derivarse sobre la intervención de las variables favorecedoras de la enfermedad. De hecho, uno de los aspectos más importantes en

los estudios epidemiológicos, es recoger buenos datos, tener un diseño adecuado del estudio y sobretodo una aplicabilidad relevante y práctica para la población. No deja de ser un hecho el que, como bien han definido los expertos en estudios de cohortes, los epidemiólogos no se interesan tanto por el individuo sino por los factores a los que se ve expuesto. Tal como se ha realizado en los diferentes estudios que componen esta tesis como veremos a continuación, los estudios de cohortes permiten estimar la incidencia del evento del estudio, calcular los *Hazard Ratios* (HR) o los Riesgos Relativos (RR) como medidas de asociación y conocer los factores de riesgo asociados a la enfermedad o evento en cuestión. El conocimiento de estos factores, como decía, va a ser clave puesto que son los que nos orientarán sobre la población o colectivos más vulnerables sobre los que volcar, desde el enfoque de la salud pública, sobretodo en el caso de la TB, las diferentes intervenciones con el fin de evitar muertes y recurrencias por TB.

Por todo lo comentado, sería ideal que desde los diferentes PPCTB se potencien este tipo de estudios poblacionales. La implementación de este tipo de diseños puede suponer el estudio de un gran tamaño de muestra pero, realizado desde los PPCTB, puedan resultar más coste-efectivo comparado con otros estudios de cohortes realizados sin base poblacional (por ejemplo, desde un hospital) o los realizados sobre otras enfermedades. Es cierto que, tal como se comenta en cada artículo y se refleja en la discusión de la tesis, una de las dificultades de estos estudios radica en garantizar la recogida de unos datos de calidad. El empleo de un esfuerzo considerable para realizar un buen seguimiento de toda la cohorte es clave para minimizar las pérdidas de seguimiento que se derivan del paso del tiempo y el movimiento inherente a toda población o colectivo. En esto se ha puesto especial empeño en los diferentes trabajos de campo realizados. Otro de los aspectos capitales es el contar para este tipo de estudios de bases de datos y registros fiables sobre los que tener la convicción de que lo que observamos que ha sucedido con el paciente en el momento de la censura (ha recurrido, muerto, emigrado o sigue vivo), es fiel reflejo de la realidad. En este sentido, el contar con los

datos que dispone de un experimentado y maduro PPCTB en actualización y mejora continua, ha sido una garantía de fiabilidad y me ha facilitado el trabajo en todo momento.

3.3 INTRODUCCIÓN TEMÁTICA

3.3.1 Generalidades y breve historia

La tuberculosis, también conocida como tisis, plaga blanca, consunción, mal del rey o enfermedad de los artistas, es una de las primeras enfermedades que afectan al hombre de las que se tiene conocimiento. No es en vano, pues, que se diga que la TB es tan o más antigua que la humanidad. *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) ha sido un espectador y muchas veces protagonista en las diferentes etapas de la historia del hombre. Desde el Neolítico pasando por la antigua Grecia, la mismísima Roma o la oscura Edad Media, entre otras muchas etapas históricas, ha llamado la atención de eminentes personajes históricos como Galeno (130-200 D.c.), Aristóteles (384-322 A.c.) o al mismo Hipócrates (s. V A.c.) que trataron de definirla.

El crecimiento demográfico sin precedentes del último siglo [1], pese a las mejoras en las condiciones de vivienda, alimentación, agua y saneamiento así como de la mejora de la medicina y los servicios sanitarios, ha hecho que la incidencia de la enfermedad no disminuyera, más bien al contrario. El aumento exponencial de la población a partir de la revolución industrial y la migración masiva de las poblaciones desde el campo a las ciudades iniciada entonces pero perpetuada hasta nuestro tiempo [2,3], ha contribuido enormemente a la extensión de la infección latente y la enfermedad tuberculosa. La identificación de su agente causal a finales del Siglo XIX por Robert Kock, las mejoras comentadas en las condiciones de vida y posterior llegada de la era antibiótica con la estreptomicina en los años 40 e isoniazida y rifampicina en la década de 1950 y 1960, respectivamente, ayudaron a disminuir la mortalidad y mejorar las tasas de curación. Sin embargo, puede considerarse una enfermedad olvidada pues las actuales pautas de tratamiento utilizadas son las mismas que hace 50 años o los

medios diagnósticos empleados en gran parte del mundo como la baciloscopia de esputo o tuberculina (Derivado proteico purificado o PPD), son los que se empleaban ya hace un siglo.

Aunque es una enfermedad muy relacionada aun actualmente con la pobreza y las malas condiciones de vida, pasa desde ser considerada como olvidada por muchos estratos de la sociedad pese a la alta morbimortalidad aún hoy día, hasta ser ensalzada, idealizada e incluso añorada por muchos durante la época del romanticismo. *M.tuberculosis* ha sabido adaptarse a las duras condiciones de lucha que le supone el sistema inmunitario, ha aprendido a ser tan letal como silente y ha afectado sin distinción a personajes de todo tipo, desde reyes hasta músicos, deportistas, artistas, literatos, poetas o hasta evidentemente los mismos sanitarios que intentaban controlarla.

3.3.2 Fisiopatología, infección y transmisión

La TB se produce tras la infección ocasionada por *M.tuberculosis*, bacilo ácido alcohol resistente de gran ubicuidad y resistencia, principalmente por vía respiratoria a partir de las gotitas de Pflügge o aerosoles producidos al toser, estornudar, o incluso hablar o cantar. Aunque raramente, también puede transmitirse por inoculación directa o ingestión. Es un bacilo aerobio estricto, con gran avidez por las zonas más ventiladas del pulmón, en los vértices o ápex, y a excepción de *M.bovis*, no posee reservorio animal importante. Si la importante pared bacteriana rica en lípidos y ácidos micólicos le confiere una especial resistencia, otro de los secretos de su éxito es que se caracteriza por tener un crecimiento extremadamente lento. Su tiempo de replicación es de unas 16 a 20 horas y produce a nivel histológico lesiones granulomatosas que lo aíslan a la vez que lo protegen, tras la activación de toda la cascada inmunitaria una vez *M.tuberculosis* ha sido fagocitados por los siempre vigilantes macrófagos alveolares [4].

Los pacientes con TB pulmonar y baciloscopia positiva son los más contagiosos. Su tasa de infección no es muy alta (22% aproximadamente) aunque su dosis infectiva puede ser tan sólo

del orden de unas 10 bacterias. Se calcula que del 5 al 10% de las personas infectadas por *M.tuberculosis*, desarrollarán la enfermedad en algún momento de su vida si no se tratan de la infección latente. Este porcentaje aumenta hasta el 7-10% anual en los pacientes infectados por *M.tuberculosis* que además son VIH positivos. Si evoluciona a TB pulmonar y si dejamos ésta a su libre evolución, cada caso de TB al año podría llegar a transmitir la enfermedad a 10-15 personas [5]. Sin embargo, esta capacidad de contagio nada despreciable, en ocasiones puede generar brotes epidémicos muy importantes, sobre todo cuando coinciden pacientes bacilíferos con gran retraso diagnóstico en que sus contactos están inmunodeprimidos, por ejemplo, por el VIH. Hasta el 50% de los casos de TB morirán si no se tratan, aunque con un tratamiento adecuado, a las 2-4 semanas de haber iniciado el tratamiento, la TB pulmonar deja de ser contagiosa [6-9].

Se la considera un problema de Salud Pública relevante no sólo por su incidencia y su potencial gravedad sino también precisamente por su capacidad de contagio. Tras el contacto con *M.tuberculosis*, la prueba de la tuberculina (PT) que nos informa de que el paciente está infectado, será positiva a partir de las 4-7 semanas del contacto. Es a partir de ese momento en que la infección latente puede ser diagnosticada ya sea mediante la detección de la induración producida a las 48-72h de la inoculación del PPD de *M.tuberculosis* a través de la técnica de Mantoux o mediante los nuevos test sanguíneos (*Interferon-Gamma Release Assays* o IGRAs) que detectan antígenos más específicos, como el ESAT-6 o el FP-10, producidos por los Linfocitos T activados por los macrófagos tras haber fagocitado a *M.tuberculosis* a nivel alveolar [6-11].

3.3.3 Epidemiología

3.3.3.1 Incidencia en el mundo, por regiones y Europa

La incidencia, la prevalencia y la mortalidad de la TB difieren y fluctúan enormemente según países, regiones y ciudades. Así pues, para mejorar la descripción y el abordaje de la TB, la

Organización Mundial de la Salud (OMS), define un total de seis regiones en el mundo. La Región Africana (AFR), la Región Americana (AMR), la Región del Este del Mediterráneo (EMR), la Región Europea (EUR), la región del Sud-Este Asiático (SEAR) y la región del Oeste del Pacífico (WPR) (Figura 1).

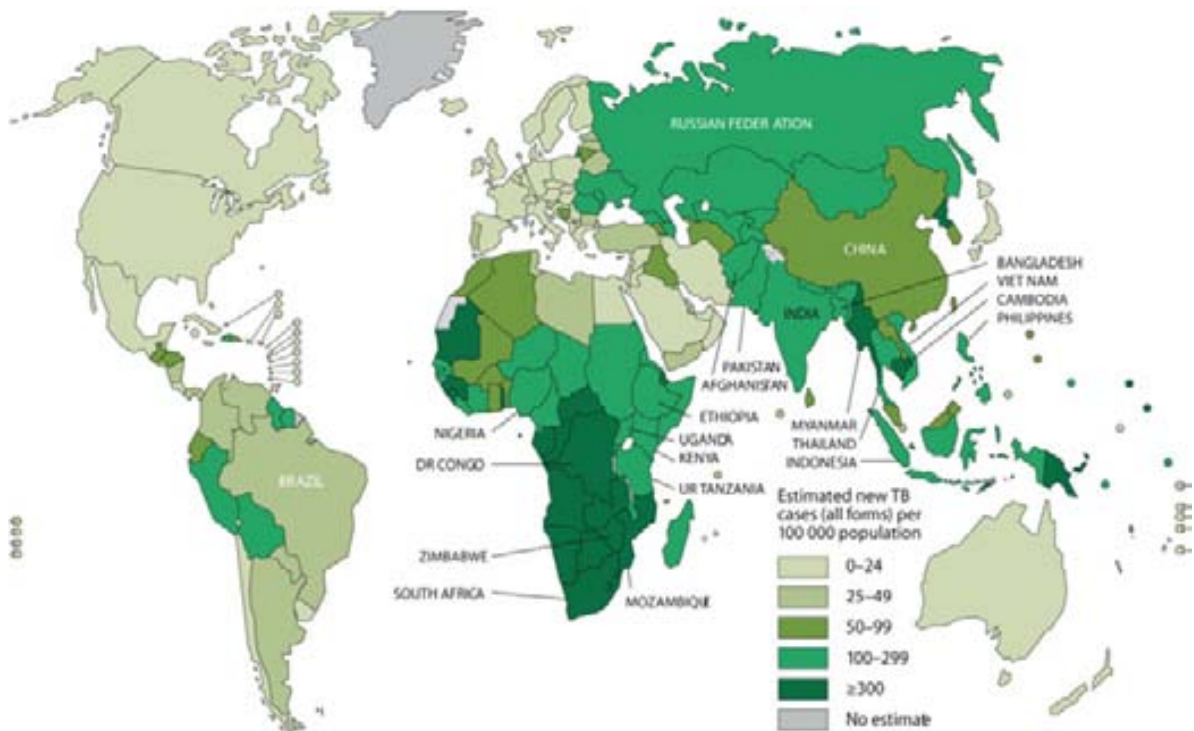


Figura 1: Incidencia estimada de TB en casos por 100.000 habitantes en el 2010. Fuente: Informe de la OMS, 2011.

La OMS estima que en el año 2010, el número de casos de TB en el mundo fue de unos 8,8 millones (rango 8,5-9,2 millones), con una incidencia de unos 128 casos por 100.000 habitantes. La incidencia global de TB empezó a descender lentamente a partir del 2006 aunque desde el año 2002, la incidencia de TB en el mundo ha tenido una disminución progresiva del orden del 1,3% anual. Sin embargo, como decía, existe una gran diferencia en

las incidencias según se consideren los diferentes países o regiones. Así pues, las incidencias de TB estimadas por regiones son: 276 casos por 100.000 habitantes en AFR, 29 por 100.000 en AMR, 109 por 100.000 en EMR, 47 por 100.000 en EUR, 193 por 100.000 en SEAR y 93 por 100.000 habitantes en WPR. Las tasas de incidencia están disminuyendo en las diferentes regiones de la OMS, desde menos del 1% anual en EMR, hasta el 1,8% en AFR o el 3,7% anual en AMR. Tal como la OMS ha publicado, de seguir esta tendencia, podría alcanzarse el Punto 6.c de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) para el año 2015 [8].

Un total de 22 países llamados como de alta carga de TB por ser los de mayor incidencia, reúnen hasta el 81% de los casos a nivel mundial y por ello son considerados como los que más deben priorizarse en la lucha contra *M.tuberculosis*. En cuanto al número de casos incidentes, los cinco países más importantes en orden descendiente son India (2-2,5 millones), China (0,89-1,2 millones), Sudáfrica (0,4-0,59 millones), Indonesia (0,37-0,54 millones) y Pakistán (0,33-0,48 millones). Asia y África reúne un total del 59% y 26% de los casos, respectivamente, y en menor proporción EMR, EUR y AMR con 7, 5 y 3% de los casos, respectivamente [8].

Respecto a la mortalidad, el último informe de la OMS refleja como estas han descendido también más de un tercio desde el año 1990. Por ello, de permanecer esta tendencia, se espera que el ODM de reducción de la mortalidad de hasta un 50% para el 2015, sea alcanzado a nivel global y en cada una de las regiones, a excepción probablemente de la AMR. Sin embargo, un total de 1,4 millones de personas (rango 1,2-1,5) murieron durante el año 2010 (incidencia de 20 muertes por 100.000 habitantes), entre ellos 0,35 millones (0,32-0,39 millones) en infectados por el VIH. En la EUR se estima que hubo unas 60.000 muertes debidas a TB, con una incidencia de 6,7 casos por 100.00 habitantes [8].

Si observamos los casos de TB coinfectados por el VIH, entre los 8,8 millones de casos, un total de 1-1,2 millones de casos sucedieron entre coinfectados en el 2010 (12-14%). Como es bien conocido, los países de la AFR son los que concentran la mayor proporción de casos de TB

3.3.3.2 Incidencia y mortalidad en España y Catalunya

El perfil de los afectados por TB ha cambiado los últimos años a partir de la pandemia del SIDA, la epidemia de casos de UDIs en los años 90 y la llegada de inmigración masiva a partir del año 2000 y la existencia por ello de casos de manejo más complicado con la llegada de casos multi-drogo resistentes (MDR). En España la TB sigue siendo un importante problema de Salud Pública con incidencias aún muy superiores a muchos países europeos. La incidencia de TB en España varía también enormemente según se consideren diferentes regiones y ciudades. Según datos de la OMS y los ECDC, desde el año 1995 hasta el 2010, la incidencia ha disminuido desde los 38,5 casos por 100.000 habitantes hasta los 16 casos (rango: 7,1-28,5 casos por 100.000 habitantes según las zonas) [8,12]. En Catalunya, por ejemplo, la incidencia fue de 24 casos por 100.000 habitantes durante el año 2007 y en el último informe del 2010, se situaba en 18,9 casos por 100.000 habitantes [16]. Problemas como el retraso diagnóstico, sobretodo el debido al sistema sanitario, centrado en la atención primaria, han sido bien descritos y reconocidos como factores determinantes a mejorar si se quiere abordar con garantías la mejora en el control de la TB y la disminución del número de brotes en los distintos programas de las ciudades y comunidades [16].

Aunque casi el 80% de los programas en el año 2000 habían mejorado sus resultados comparado con lo observado en el 1996, en el contexto descrito anteriormente, y una vez vistos los retos, lo preocupante a nivel nacional puede ser la de debilidad de algunos programas de TB. Hasta un 27,8% de ellos tienen escasas actividades de control, o en hasta el 16,7% de las Comunidades Autónomas no existía ningún programa a principios del Siglo XXI [17]. Catalunya fue una de las comunidades con más actividades de control implantadas. La incidencia de TB por aquel entonces, año 2003, fue de 23,7 por 100.000 y la tasa de mortalidad del 6,6 por 100.000 personas [18].

3.3.3.3 La tuberculosis en Barcelona. Incidencia, perfil y adaptación del programa

En Barcelona, la epidemiología de la TB ha sufrido un importante cambio en los últimos 20 años (Figura 3).

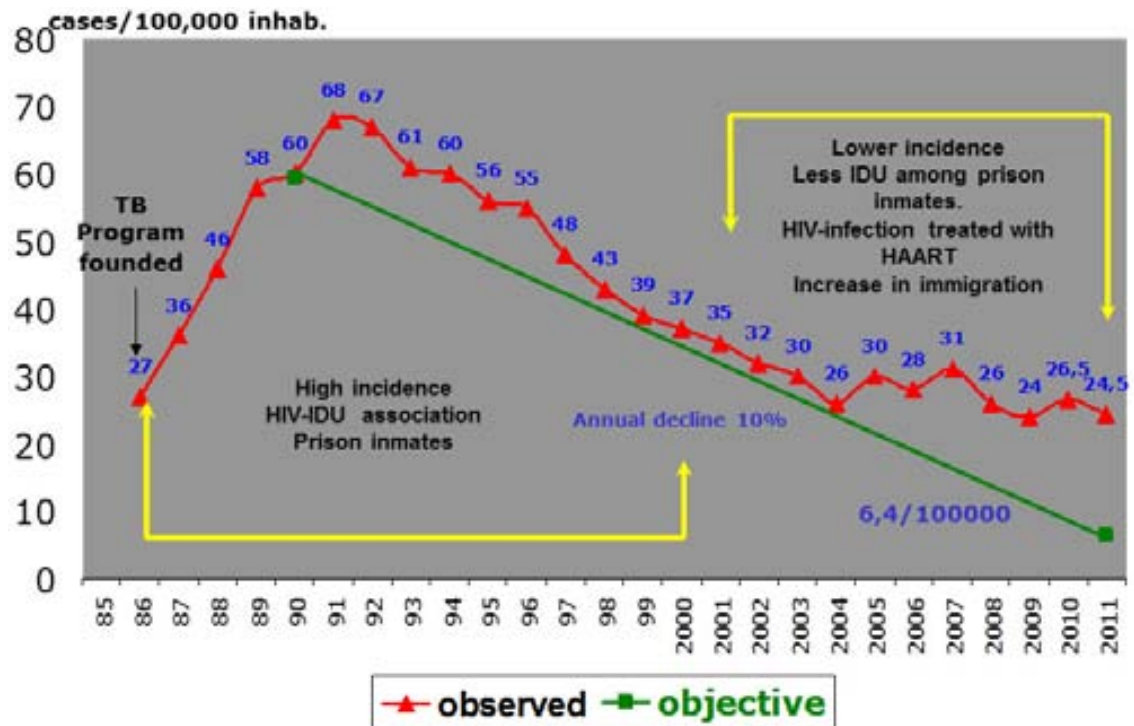


Figura 3: Evolución de la tuberculosis en Barcelona ciudad en el período 1987-2011. Fuente: Programa de TB de Barcelona.

Ha pasando de ser una TB centrada en población VIH y en UDIs en la década de los años 80 [19-22] a ser una TB centrada en población sobre todo inmigrante de zonas de alta incidencia de TB. El perfil del paciente autóctono implicado es el de una persona mayor, afectado por enfermedades crónicas o autoinmunes y bajo tratamientos inmunosupresores [23-26] (Figura 4). Respecto a la incidencia, ésta sufrió un aumento importantísimo tras la creación del programa debido a la mejora en la vigilancia, detección y notificación de los casos hasta alcanzar un pico a principios de los 90. Con la madurez del programa, la aparición y extensión del TARGA y la implementación del tratamiento directamente observado (TDO) entre los

colectivos más vulnerables, se consiguió un descenso de la incidencia del orden del 10% anual hasta mediados de 2004 gracias al diagnóstico de altos porcentajes de bacilíferos y altos porcentajes de tratamientos completados. A partir de entonces fruto de la llega de inmigración, el declive de la incidencia se atenuó hasta rondar los 25 casos por 100.000 habitantes [24] (Figura 3). Los últimos años se han caracterizado por una nueva adaptación del PPCTB a las necesidades de la ciudad mediante una reorganización asistencial con la creación de cinco unidades de TB y con la incorporación de la figura de la gestora de casos en las diferentes unidades de vigilancia de TB. Éstas se incorporan al trabajo en equipo con el personal de enfermería de Salud Pública y la ya consolidada figura de los agentes comunitarios de salud (ACS), incorporados a principios de siglo como mediadores para mejorar la adherencia a tratamientos y el estudio de los contactos (Figura 5) [27-29].

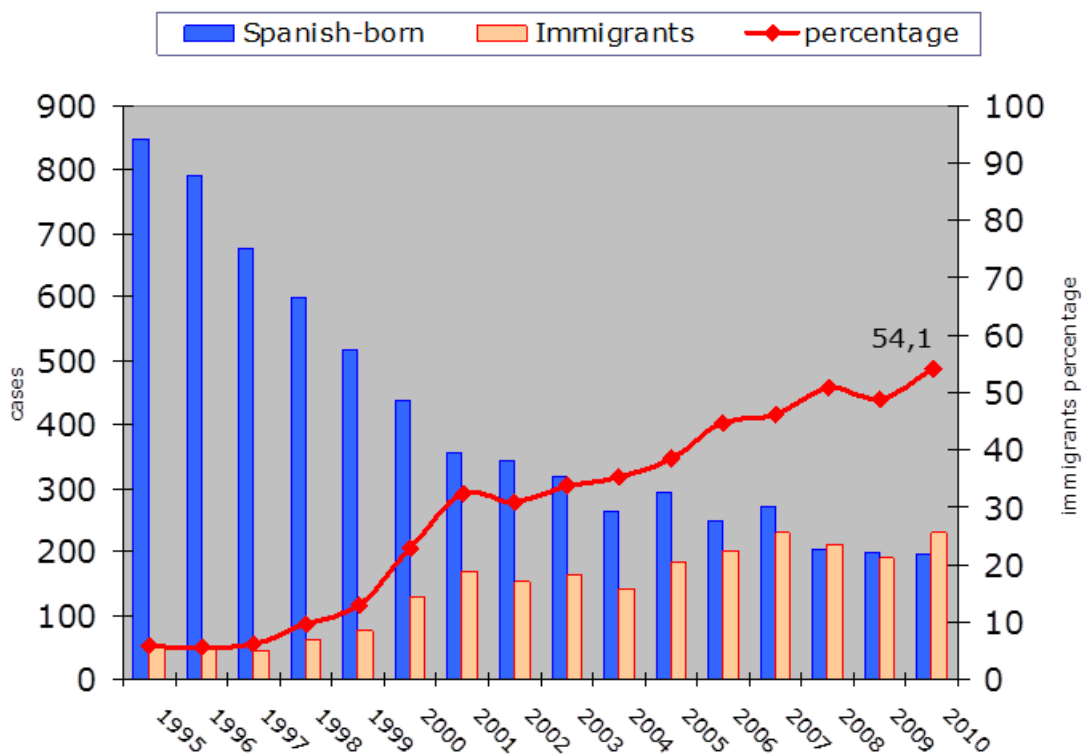


Figura 4: Evolución de los casos de TB y distribución en autóctonos e inmigrantes en Barcelona 1995-2010. Fuente: programa de TB de Barcelona.

La mediana de incidencia en la ciudad de Barcelona fue de 26,3 casos por 100.000 habitantes en el período 2003-2008. La incidencia de TB ha pasado a ser hasta cuatro veces superior entre la población inmigrante que en la autóctona (tasas de 100 y 23,3 casos por 100.000 habitantes, respectivamente). Esta diferencia de tasas se explica por el cambio demográfico de la ciudad de Barcelona donde la población extranjera pasó del 3,5% en el año 2000 al 15,6 % en el 2006 [24]. La inmigración procede muchas veces de países de alta endemicidad donde existe una alta movilidad tanto de los inmigrantes como de viajeros [30]. Es precisamente el colectivo de los inmigrantes uno de los que existe menor adherencia al tratamiento. En el caso de los presos, dadas las condiciones de institucionalización, la incidencia de TB es también mayor que en la comunidad. Sin embargo, entre éste colectivo se ha demostrado también la eficacia del tratamiento de la infección latente (TITL) [31-35].

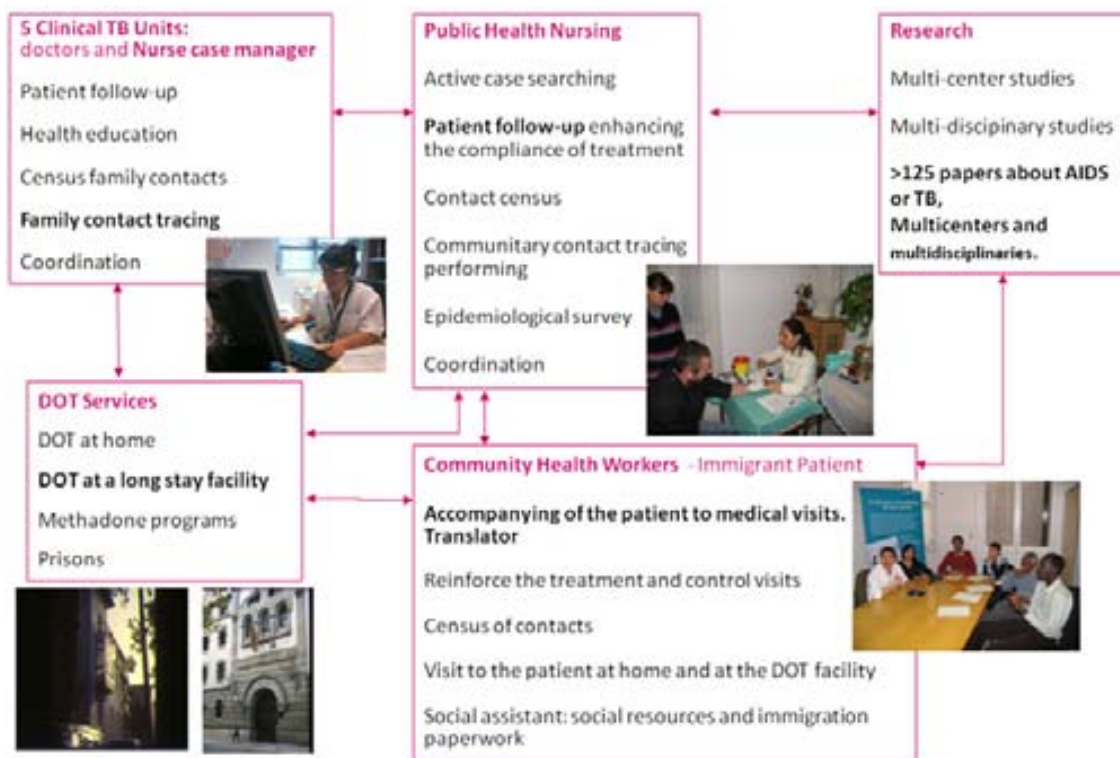


Figura 5: Programa de tuberculosis de Barcelona ciudad. Actores, funciones e interrelaciones.

Fuente: programa de TB de Barcelona.

Así pues, el perfil epidemiológico de la enfermedad está cambiando, siendo no sólo la incidencia de TB lo que más preocupa sino también la coinfección por el HIV, la afectación predominante del colectivo de inmigrantes y la aparición los últimos años de un aumento de MDR. Hace años que se conoce que en Barcelona el número de casos de TB en inmigrantes ha aumentado y que algunos de estos casos se pueden presentar en forma de brotes [30]. Se hace, por ello necesario, emplear más esfuerzos en el diagnóstico precoz, en el cribado de contactos y en el asegurar tratamientos más completos y exitosos. El colectivo de inmigrantes junto con el de UDI es más vulnerable al abandono de tratamiento, con el riesgo de aumentar la resistencia a drogas. Para ellos, la aplicación del programa DOTS sigue siendo una prioridad [36].

Como vemos, pues, es fundamental, como se ha hecho desde el PPCTB de Barcelona, que todos los programas conozcan la población a la que representan y que sepan adaptarse a los cambios demográficos y poblacionales con el fin de adecuar sus programas a las necesidades cambiantes de la población. Este aspecto es clave para conseguir mejorar el control de la TB y de la infección tuberculosa latente (ITL) [27,28].

3.3.4 Influencia de la pobreza y crisis económica

Como he comentado, TB y pobreza suelen estar siempre bien relacionados. Las áreas más pobres suelen concentrar los mayores índices de TB. Prueba de ello es que el mapa de incidencia de TB por países es un buen reflejo y se superpone muy bien con el mapa de distribución del producto interior bruto (*Gross Domestic Product, GDP*) a nivel mundial [13,15,37]. Sin embargo, es de destacar la existencia de países como Cuba o Perú en los que aun teniendo un GDP muy bajo, el convertir el control de la TB en una prioridad política ha hecho que hayan obtenido resultados mejores que muchos países ricos. Demuestran que la priorización de las políticas públicas redistributivas y de acceso universal de la población al

sistema sanitario son claves para el control no solo de la TB sino para las mejoras de la salud pública general en la población.

La relación entre TB y bajo nivel socio-económico es más relevante en las grandes ciudades, las cuales suelen tener incidencias de TB mayores que las globales del propio país. Además, tanto en Barcelona, como en ciudades cosmopolitas como París o Londres, los barrios o distritos más desfavorecidos de la ciudad, tienen mayores tasas de TB [27,28,38]. En el caso de Barcelona, el distrito de Ciutat Vella, especialmente el barrio del Raval Sud, el más desfavorecido socioeconómicamente de la ciudad, tiene una incidencia de TB del orden de 5-6 veces superior, superando los 100 casos por 100.000 habitantes [24]. Como veremos en la discusión, factores como el ser inmigrante de un país de baja renta (PBR), y por tanto probablemente de alta carga de TB, o las precarias condiciones de vida a las que se ven sometidos (hacinamiento, mala alimentación, stress migratorio, etc.) son las claves de la mayor incidencia de TB.

Está todavía por ver el impacto que puede tener la crisis económica y financiera mundial y los importantes movimientos migratorios que conlleva, sobre la incidencia de TB. En este sentido cabe estar más alerta que nunca de los posibles casos de TB. Es fundamental apostar fuerte por la implementación de PPCTB en las diferentes ciudades y países y por la instauración de unas políticas que prioricen la prevención y el control de enfermedades que tanto impacto tienen para la salud pública. Más aún, esta apuesta se antoja hoy más necesaria que nunca, cuando con más de 7 mil millones de personas, la población del planeta no deja de aumentar y sobre todo teniendo en cuenta que la proporción de gente que vive en grandes ciudades ha superado recientemente el 50% [1-3].

3.3.5 Recurrencias en tuberculosis

3.3.5.1 Caracterización y definiciones

Además de los problemas para controlar la TB a nivel mundial ya comentados como son la extensión de la infección por el VIH, el aumento de las resistencias, especialmente MDR, y el problema de la TB en grandes ciudades asociada a colectivos marginales y de inmigrantes, cabe destacar el creciente interés por las recaídas en TB [36, 39-45]. En el apartado de metodología abordaremos las definiciones con mayor profundidad pero se entiende como recaída en TB, en su concepto más amplio, el diagnóstico de un nuevo caso de TB en el mismo paciente [46-48]. Aparte de la posible asociación con una mayor morbi-mortalidad, los diferentes problemas referidos, entre ellos las recaídas, pueden implicar la introducción de regímenes muchas veces más largos, tratamientos más complejos y que pueden comportar mayores costes y efectos secundarios, dificultando aún más la adherencia y favoreciendo por ello la aparición de más resistencias a medicamentos [49-53].

Clásicamente se ha hablado de recidivas (*Relapse*) cuando se asume que el episodio del paciente, y por tanto la cepa de *M.tuberculosis*, es el mismo que el que le produjo la TB para la que está siendo tratado o recientemente dejó de tratarse. Suele suceder en pacientes que no han completado el tratamiento, en los que la pauta escogida no ha sido la adecuada o debidos a la aparición de alguna resistencia a alguno de los fármacos empleados. La recurrencia (*Recurrence*) se diferencia de la recidiva en que el nuevo episodio sucede entre pacientes correctamente tratados y que completaron el tratamiento. Tanto los CDC como el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), aceptan por definición que toda TB que suceda en pacientes que completaron ya el tratamiento, y que por tanto están libres de la enfermedad, a partir de un año, será considerada como nueva TB y por tanto deberá considerarse como una recurrencia y no una recidiva [54-55].

Si existe la posibilidad de realizar un estudio molecular de las cadenas de ADN de las muestras de cada episodio, puede saberse de forma más precisa al observar la concordancia del número de bandas de la cepa de *M.tuberculosis*, si el nuevo episodio de TB se debe a una recidiva de la misma TB, lo que se entiende por una reactivación endógena, o a una sobreinfección por una cepa de *M.tuberculosis* diferente, lo que se conoce como reinfección exógena, definido anteriormente como recurrencia [56-58]. La incorporación de estas técnicas moleculares permiten no sólo diferenciar reinfección de reactivación, pudiendo obviar el margen de tiempo que el paciente debe permanecer asintomático una vez curado para ser considerado una recurrencia en lugar de una recidiva sino que además permite definir mejor los brotes de TB al identificar la misma cepa implicada en diferentes casos, un aspecto también fundamental para conocer bien la epidemiología de la enfermedad.

3.3.5.2 Factores asociados a recurrencias

Mientras que el estudio de las recidivas en TB nos indica si el paciente se le ha prescrito una pauta adecuada de tratamiento y si este la ha realizado de forma correcta hasta completar su administración, el estudio de las recurrencias nos habla más sobre la necesidad y/o efectividad de los programas de control de la TB.

Así como se conocen bien los factores asociados a la mala adherencia a los tratamientos y a la existencia de recidivas, las tasas de recurrencia y sus factores asociados en países de mediana y baja incidencia han sido escasamente descritos, especialmente entre pacientes curados de su primer episodio [41,42,44, 59-61]. Más aún, se ha postulado que existen una serie de colectivos que son más vulnerables a tener una recurrencia y que el resultado o conclusión al final del tratamiento de la TB, podría no reflejar el estado vital del paciente a largo plazo, teniendo un impacto negativo no sólo sobre los pacientes sino sobre los diferentes PPCTB [30,43,49,50,59,62,63].

Colectivos como los UDI, los que tienen un consumo excesivo de alcohol, el estar infectado por el VIH, el ser inmigrante o la edad se ha observado que tienen una peor adherencia a los tratamientos además de una menor supervivencia en España [30-36]. Entre todos ellos, el factor de riesgo mejor conocido que se asocia a mayores índices de recidiva, como de recurrencia y muerte por TB, es el ser VIH [43,64]. Respecto al ser inmigrante, si bien es cierto que en países con baja incidencia de TB donde llegan inmigrantes procedentes de zonas de alta incidencia, la reinfección suponga una parte importante de los casos de TB recurrente, el inmigrante que no posea resistencias y cumpla con el tratamiento, no tiene porqué recurrir más en TB. En este sentido se ha descrito que éstos suelen presentar una mayor asociación con la TB causada por reinfección (OR 18.7 IC95% 18.7-143) que por recaída (OR 0.58 IC 95% 0.24-1.4) [63, 65-67].

Otro importante factor de riesgo conocido de recurrencia es el ser MDR. En países de baja incidencia de TB, son sobre todo los casos que presentan MDR los que tienen tasas de recurrencia mayores [62,65, 68-70]. En áreas de alta incidencia, como en el sur de la India, la resistencia a isoniazida y/o rifampicina se asocia a un riesgo aumentado de presentar un nuevo episodio de TB (OR 4.8 (IC 95% 2-11.6)) [71]. En España, lugar de mediana-baja incidencia, existen poca MDR en comparación. En Barcelona son factores de riesgo de MDR adquiridas la edad mayor a 60 años, el sexo femenino y la mayor resistencia adquirida a isoniazida. En Barcelona, no se ha encontrado asociación entre la infección por el VIH y aumento de resistencia primaria o adquiridas [72].

La existencia de cavitación pulmonar también ha sido relacionada con un riesgo aumentado de recurrencia. En el caso del tabaquismo, en áreas de alta incidencia se ha relacionado con un riesgo de hasta tres veces superior de recurrencia en nuevo episodio tuberculoso [63,65,71,73,74]. Otros factores que se relacionan con un riesgo aumentado de recurrir en TB son la edad mayor a 65 años (OR 1.9 (1.2-2.9)), el alcohol (OR 3.9 (2.5-6.1)) y el haber

trabajado en una mina [36,43,75]. Cabe pensar que los pacientes que presentan alguna enfermedad o tratamiento que altere en alguna medida el funcionamiento de su sistema inmunitario van a ser más susceptibles de repetir un episodio de TB. Entre ellos el más evidenciado y que ya hemos comentado, es el caso de los pacientes coinfectados por el VIH [20,22, 76-79]. Pero no debemos olvidar otras enfermedades que pueden causar un compromiso inmunitario como la diabetes, la insuficiencia hepática o renal, déficits nutricionales o el propio alcoholismo.

Una vez diagnosticados, es fundamental garantizar siempre un tratamiento correcto de los casos de TB, adecuándolo al resultado de la prueba de sensibilidad a medicamentos (*drug susceptibility testing*, DST) o antibiograma. Así pues, regímenes aparentemente correctos de tratamiento se asocian a recaída, ya sea recidiva o recurrencia, porque existe previamente resistencia a los antituberculosos o porque exista una pobre adherencia al tratamiento. La falta de adherencia se ha asociado a mayor riesgo de recaída y la mayoría recaen al principio del seguimiento de la cohorte y por ello muchos podrían ser considerados como recidivas [14,22,41,50,71,80].

3.3.5.3 Recurrencias: ¿Reactivación o reinfección?

La bibliografía publicada sugiere que las tasas de recurrencias en TB en países de baja incidencia son bajas y que la mayoría de episodios de recurrencia se deben a una reactivación endógena de un episodio previamente curado de TB [27,62,73]. Sin embargo, en países de alta carga de TB, las tasas de recurrencia son elevadas, siendo la reinfección exógena por otra cepa de *M.tuberculosis*, la principal causa de recurrencia [81], especialmente si se asocia la existencia de una alta prevalencia de infección por el VIH [64]. Por ejemplo, en Sudáfrica, una de las zonas con tasas de TB más altas del mundo, se ha visto que hasta el 75% de los casos de recaída eran debidos a una infección por una cepa exógena, algo bien descrito en el colectivo de mineros con incidencias de hasta el 31% [64, 81-83]. Además, en las zonas de alta

incidencia, la probabilidad de presentar un nuevo caso de TB tras el tratamiento correcto respecto a los que nunca han tenido la enfermedad, es hasta cuatro veces superior. Es de destacar que incluso algún estudio ha podido constatar la infección por diferentes cepas de *M.tuberculosis* a la vez [51,84,85].

Son pocos los datos que existen en este sentido en países y contextos de mediana incidencia como el nuestro pero se sugiere que la mayoría de las recurrencias se deben a reactivación endógena. Sin embargo, se reconoce que las reinfecciones podrían estar también jugando un papel importante en el proceso de las recurrencias [86,87]. Es en este sentido también es una incógnita en qué medida pueden estar contribuyendo las recurrencias ya sea por reinfección o reactivación, en las incidencias global de la TB aunque probablemente difiera entre los distintos colectivos y escenarios epidemiológicos [62,64,73,81, 86-89]. En países con baja incidencia de TB pero con altos índices de inmigración como es el nuestro, podría aumentar considerablemente el número de casos de recurrencia debida a reinfección en áreas de baja incidencia [62,66,68,73].

Es todavía una incógnita el porqué pacientes curados de TB que son inmuno-competentes y viven en áreas de baja-mediana incidencia de la enfermedad, recurren siendo, en un alto porcentaje de ellos, la reinfección por un germen diferente el responsable de la recaída. No deja de sorprender tampoco la existencia de recurrencias por reactivación si el paciente ha seguido y completado el tratamiento prescrito de forma correcta. Se ignora si son factores genéticos del huésped los que median mecanismos de defensa del sistema inmunitario que marcan la diferencia entre recurrencia y reinfección o son factores de riesgo individuales o de grupo los que imponen la diferencia. O tal vez podrían existir cepas de *M.tuberculosis* más virulentas y con mayor capacidad de infección, responsables de mecanismos de reinfección exógena en el huésped pese a haber seguido éste un tratamiento correcto.

La reinfección por una cepa diferente en una persona que ha padecido TB, sugiere que podría existir un subgrupo de individuos más vulnerables a padecer la enfermedad o que la TB por si misma aumentara la vulnerabilidad a padecer la infección. Como he comentado anteriormente, está aún por conocer si este riesgo de padecer de nuevo la infección está relacionado con factores propios de las condiciones de los individuos o a un factor de riesgo intrínseco al paciente [82,90],o por ejemplo, si existe diferente virulencia entre las distintas cepas aisladas [91,92].

Conocer las tasas de reinfección exógena entre los casos de recurrencia tiene una implicación para los programas de control y en la prevención de la TB ya que indica que debemos centrarnos en el grupo de población más vulnerable. Deberá potenciarse la búsqueda de contactos comunitarios y tener cuidado con pacientes especialmente vulnerables [29,58,93,94]. Conocer los factores predictores de reinfección nos identificará los pacientes susceptibles a mayor riesgo de infectarse de nuevo. Si los casos de reinfección exógena son muy frecuentes podría ser peligroso en pacientes ancianos donde la TB que padecen es debida normalmente a un proceso de reactivación interna, adquirido antes de la diseminación de organismos MDR [41,42,44,86].

Los últimos descubrimientos de la epidemiología molecular de la enfermedad y datos referentes a la reinfección, reabre el debate, tanto entre clínicos como epidemiólogos sobre la importancia de conocer bien la inmunidad y resistencia de la TB y el cómo se propagan los casos de reinfección y MDR. El último fin es ampliar y mejorar la cobertura y el control de la enfermedad y desarrollar una vacuna efectiva para prevenir primeros o múltiples episodios de TB [85,95,96].

3.3.6 Mortalidad entre pacientes curados

La TB sigue siendo una de las principales causas de muerte de origen infeccioso en el mundo, especialmente en PBR con alta prevalencia de infección por el VIH [8,97]. Varios

estudios han definido la magnitud de esta mortalidad y sus factores asociados durante la enfermedad [36, 98-101] y enfatizado la importancia fundamental de una buena adherencia al tratamiento para disminuir la probabilidad de morir [100-103]. Sin embargo, existen pocos datos sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes que completaron el tratamiento de forma correcta tanto en países de baja como de alta incidencia de TB. Esto puede tener implicaciones en el manejo de los casos ya sea en forma de estrategias de prevención o estrategias de evaluación post tratamiento más incisivas como puede ser el control de la TB entre los casos perdidos o los fallos de tratamiento [49,104,105]. Identificar a los pacientes que mueren de forma prematura y sus factores asociados o si la recurrencias influyen sobre la probabilidad de morir, ayudará a identificar las poblaciones más vulnerables con el fin de incluirlas posteriormente en futuras intervenciones de salud pública.

3.3.7 Aplicabilidad y justificación

Conocer los diferentes factores asociados a tener una recurrencia y/o de morir es de gran importancia desde una perspectiva de salud pública puesto que nos ayudará a identificar las poblaciones más susceptibles sobre las que enfocar los esfuerzos e intervenciones presentes y futuras de tratamiento y seguimiento. Nos permitirá además, aplicar medidas de salud pública para la prevención de la enfermedad, mejorar el diagnóstico y por tanto conseguir disminuir el retraso diagnóstico de la TB.

Todo ello cobra especial importancia puesto que en las últimas décadas, como hemos visto, muchas grandes ciudades en países de alta renta, han sufrido importantes cambios demográficos, especialmente relacionados con la llegada de inmigrantes de países de alta carga de TB. Así pues, conocer las características y la evolución de los casos de TB en los diferentes colectivos de pacientes, observando si evolucionan a recurrencia o si tienen una menor supervivencia, nos indicará sobre que poblaciones es necesario enfocar los programas

locales de salud pública y que estrategias de salud deben de llevarse a cabo para luchar contra la TB de una forma exitosa y eficiente.

Los avances en las técnicas de biología han permitido aumentar el conocimiento del genoma de la bacteria. Los estudios diseñados teniendo en cuenta la determinación de genotipado del DNA de *Mycobacterium tuberculosis* están permitiendo diferenciar entre reinfección y recidiva, siendo ambas dos causas de recurrencia independientes. Este avance en el análisis del genotipo permitirá en un futuro tomar las pertinentes medidas en Salud Pública gracias al hecho de conocer mejor la distribución de las diferentes cepas, los casos agrupados en cluster y su grado de virulencia [67,94,96,106,107].

Finalmente destacar que para luchar contra la pandemia de TB pensando en el objetivo de la OMS para el 2050 de que la TB deje de ser un problema de Salud Pública, los aspectos que deben centrar nuestros esfuerzos son: el control de los casos de TB importadas (inmigrantes y cooperantes), disminución del retraso diagnóstico para evitar casos secundarios, mejora en el estudio de contactos y en el TITL, generalización del TDO en pacientes con riesgo de abandono del tratamiento, vigilancia de las resistencias a fármacos y mejora de los recursos humanos y materiales. Para ello se ha detectado y se está empleando en algunos programas de detección y control de la TB, como he comentado, la figura del agente de salud. Éste es una pieza clave para mejorar la adherencia al tratamiento de los enfermos extranjeros y el estudio de contactos, actuando también como mediadores entre el paciente y los servicios sanitarios de salud pública.

En definitiva, los diferentes trabajos compilados en esta tesis, pueden contribuir, pues, al conocimiento de los factores que se asocian a un mayor riesgo de recurrencia en TB y de morir en el contexto de una enfermedad que en nuestro medio cada vez afecta a clases sociales más desfavorecidas y a inmigrantes, lo que contribuirá a la eliminación de una parte de las

desigualdades en salud que existen en nuestra población a partir de la promoción y el desarrollo de nuevas intervenciones y políticas sociales en el futuro.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS

4.1.1 En relación al objetivo general: el seguimiento de una cohorte de pacientes que tuvieron TB en el área de Barcelona ciudad, nos brindaría la posibilidad de conocer que es lo que le ocurre a nuestros pacientes, si recaen y si mueren y que factores se asocian a estos eventos en el transcurso de los años. Un buen programa de prevención y control de la TB, registraría un número limitado de recurrencias y de muertes.

4.1.2 En relación al objetivo específico 1: se estima que la probabilidad de tener una recurrencia en TB es baja, inferior al 4% a los 3 años ya son pacientes que completaron el tratamiento. Se estimaría que las variables VIH, UDI, tipo de tratamiento, resistencia a antituberculosos, ser inmigrante y la edad, se asociarían a recurrencias en TB ya que pueden asociarse a estados de inmunosupresión y a que algunos de los colectivos de pacientes podrían estar más expuestos a una nueva infección que el resto de la población.

4.1.3 En relación al objetivo específico 2: la probabilidad de recurrencia entre infectados por VIH, sería mayor entre los pacientes que no están bajo una pauta de tratamiento antirretroviral de gran actividad. La falta de tratamiento antirretroviral disminuye los niveles de linfocitos T CD4 lo que propicia que el paciente tenga un mayor riesgo de recurrencia en TB debido a su inmunosupresión.

4.1.4 En relación al objetivo específico 3: las recurrencias entre los pacientes que han completado el tratamiento, es esperable que sean debidas sobre todo a sobreinfección exógena por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* diferente a la que causó el primer episodio ya que muchos pacientes siguen viviendo en un ambiente con elevada incidencia de TB.

4.1.5 En relación al objetivo específico 4: la probabilidad de morir sería alta debido al alto índice de pacientes UDI y VIH positivos con TB que existía cuando se inició el seguimiento de la cohorte, y a que algunos pacientes quedan con secuelas de la TB. Se desconoce si las recurrencias de la TB se acompañan de una mayor letalidad. Se estima que las recurrencias aumentan la probabilidad de morir por todas las causas porque se suman las probabilidades de los dos episodios de TB. Factores como la edad, el sexo, el ser inmigrante, estar infectado por el VIH, ser UDI, tener una TB pulmonar y algún tipo de resistencia a antituberculosos estarían relacionadas con menor supervivencia debido a la inmunosupresión asociada que produce o a que se produce una mayor progresión de la enfermedad.

4.2 OBJETIVOS

4.2.1 OBJETIVO GENERAL o PRINCIPAL:

Conocer la incidencia y los factores predictores de tener una recurrencia en tuberculosis (TB) y de morir, en diferentes cohortes de pacientes que han completado el tratamiento antituberculoso en Barcelona ciudad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

4.2.2 Objetivo Específico 1: Calcular la probabilidad de tener una recurrencia en TB en los períodos 1995-2005 y 2003-2009 y determinar los factores que están asociados a tener recurrencia entre los pacientes que han completado el tratamiento antituberculoso. Éste objetivo fue abordado en un trabajo publicado en la revista *Journal of Epidemiology and CommunityHealth* en el 2009 y en el trabajo que está bajo revisión en PLoS ONE 2012.

4.2.3 Objetivo Específico 2: Calcular la incidencia de recurrencia en TB entre los pacientes VIH según estén o no en tratamiento antirretroviral. Determinar si el estar en tratamiento antiretroviral influye sobre el riesgo de tener una recurrencia en TB entre los enfermos infectados por el VIH. Este objetivo ha sido abordado en un trabajo sujeto a revisión en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* en 2012.

4.2.4 Objetivo Específico 3: Determinar si las recurrencias en TB son debidas e una reinfección exógena o a una reactivación endógena del bacilo. Este objetivo fue abordado en un trabajo sujeto a revisión en la revista PLoS ONE en 2012.

4.2.5 Objetivo Específico 4: Calcular la probabilidad de morir y evaluar cuáles son los factores que influyen en la supervivencia de los individuos que han tenido TB tratada correctamente y determinar si la recurrencias se asocia a mayor probabilidad de morir por todas las causas. Éste objetivo fue abordado en un trabajo publicado en la revista PLoS ONE en el 2011.

5. METODOLOGÍA

5. METODOLOGÍA

A continuación se presentan los aspectos comunes de los materiales y de la metodología empleada para la realización de los diferentes artículos que componen esta tesis doctoral. Los aspectos específicos pueden encontrarse en cada uno de los artículos en el apartado de anexos.

5.1 Ámbito

Estudios realizados en la ciudad de Barcelona (Catalunya, España), que cuenta con una población de 1.508.805 habitantes (Censo 1996) y de 1.615.448 (censo 2011) viviendo en un área de 100,4 kilómetros cuadrados [108-109].

La ciudad cuenta con un PPCTB iniciado en 1987 y que se mantiene hasta la actualidad. La incidencia de TB en la ciudad ha fluctuado los últimos años en torno a los 27-30 casos por 100.000 habitantes.

5.2 Diseño y población de estudio

Estudios de cohortes retrospectivos de base poblacional en pacientes residentes de la ciudad con TB diagnosticada en Barcelona y notificada al PPCTB. Se seleccionaron los casos que habían completado el tratamiento de forma correcta según las recomendaciones europeas de las definiciones de resultado de tratamiento [46].

Los diferentes trabajos se fundamentan en el seguimiento de tres cohortes de pacientes con TB notificada al programa de TB de la ciudad de Barcelona. Las características sociodemográficas y epidemiológicas generales que caracterizaron a cada uno de los períodos,

han sido descritas con detalle en la justificación de la unidad temática de la tesis. A continuación se detallan los criterios de inclusión de las tres cohortes de pacientes:

- **Cohorte 1995-1997:** cohorte estática con un período de reclutamiento desde el 1 de octubre de 1995 hasta el 31 de octubre de 1997. Se realizó seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2005 y se estudió la evolución a recurrencia y a mortalidad. Se incluyeron todos los casos de residentes en la ciudad con TB confirmada por cultivo y que dispusieran de antibiograma o DST realizado. Se escogió este período de tiempo dado el interés epidemiológico de la TB del momento y por disponer del DST en todos los casos porque se había realizado un estudio de resistencias a fármacos en la ciudad [72].

- **Cohorte de 1987-2003:** cohorte dinámica con un período de reclutamiento desde el 1 de enero de 1987 hasta el 31 de diciembre de 2003. Se realizó seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2005 y se estudió la evolución a recurrencia en la población de pacientes con TB infectados por el VIH.

- **Cohorte 2003-2006:** cohorte estática con un período de reclutamiento desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2006. Se realizó seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2009 y se estudió la evolución a recurrencia. Se incluyeron todos los casos de residentes en la ciudad con TB confirmada por cultivo, dispusieran o no de DST realizado.

Se excluyeron, pues, del estudio los casos de TB que hubieran hecho el tratamiento de forma incorrecta o que tuvieran un nuevo episodio de TB antes de un año una vez finalizado el tratamiento (recidivas). Los casos con diagnóstico clínico, pacientes con baciloscopia positiva pero sin cultivo o con cultivo contaminado fueron excluidos del estudio (ver figuras 6, 10 y 16: diagrama de flujos de selección de las diferentes cohortes en los Resultados). Los pacientes diagnosticados durante su reclusión en prisión también fueron excluidos del estudio por contar con otra red de laboratorios. Los pacientes cuyo diagnóstico se realizara en Barcelona pero su

residencia estuviera ubicada fuera de los límites urbanos, dada la dificultad de seguimiento y con el fin de ser más exhaustivos en el cálculo de las tasas, también fueron excluidos.

5.3 Definiciones

- **Definición de caso confirmado de TB:** se definió caso de TB según si cumplía las recomendaciones internacionales [51-110]: un paciente se considera que tiene TB si tiene un cultivo positivo para *M. tuberculosis complex*.
- **Tratamiento completado:** siguiendo las recomendaciones europeas se definió así a todos los pacientes que hubieran completado el tratamiento prescrito, a pesar de la falta de confirmación bacteriológica, se consideraron curados de la TB [101,111].
- **Recurrencia de TB (Recurrence):** se definió como recurrencia a cualquier nuevo diagnóstico clínico y/o microbiológico de TB presentado por todo paciente que había completado el tratamiento de la TB de forma correcta y que hubiera estado libre de enfermedad un mínimo de un año desde el fin del tratamiento. Puede ser debido a una reinfección o reactivación. Si el nuevo episodio sucedía antes de un año, se consideraba una **recidiva (Relapse)** del mismo proceso [47,112,113].
- **Reactivación endógena:** tras la comparación por pares de las bandas de ambas cepas (primer episodio y recaída) después de la extracción del DNA de MTB con la técnica de *fragment length polymorphism* (RFLP) si existían un mismo patrón de bandas definido como la existencia de siete o más bandas IS6110, se consideró que eran la misma cepa y por tanto una recurrencia debida a reactivación endógena [114].
- **Reinfección exógena:** se define como el caso de recaída en TB debido a la infección por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* diferente a la que produjo el primer episodio.

Desde el punto de vista molecular, si existían un patrón de bandas diferente entre ambos episodios, definido como la existencia de seis o menos bandas IS6110, se consideró que eran cepas diferentes y por tanto una recurrencia debida a reinfección exógena.

- **Mortalidad:** se estudió la mortalidad por todas las causas, sucedida durante el período de seguimiento.

5.4 Variables y fuentes de información

Las **variables dependientes** estudiadas para los diferentes artículos fueron:

- Estudio 1, 3 y 4: Recurrencia.
- Estudio 2: Mortalidad.

Al final del período de seguimiento, en la censura de los casos, todos los pacientes tenían una variable resultado: recurrencia, mortalidad, emigrado o perdido.

Las **variables independientes** estudiadas más relevantes se presentan a continuación agrupadas por categorías. En el anexo se adjunta la encuesta epidemiológica del PPCTB de la ciudad con las variables recogidas y sus diferentes categorías. Se adjuntan las variables más relevantes del programa de SIDA de la ciudad con el que se realizaron algunas fusiones para depuración y completar los datos disponibles.

- Sociodemográficas: sexo, edad, distrito de residencia, país de nacimiento, inmigrante.
- Factores de riesgo: tabaco, abuso de alcohol, UDI, indigente, antecedente de estancia en prisión, distocia social, infección por el VIH, grupo de riesgo del VIH.
- Microbiológicas: Bacilos en esputo, cultivo.

- Clínicas: tipo de TB (pulmonar, extrapulmonar y mixta), otras localizaciones, diabetes, gastrectomizado, silicosis, patología renal, tratamiento inmunosupresor, conclusión final del proceso de TB (tratamiento completado, curado, TB crónico, perdido, fallo de tratamiento).
- Radiológicas: radiología de tórax (normal, cavitada, anormal no cavitada).
- Tratamiento: tipo de tratamiento, tiempo de tratamiento, tratamiento anterior, tratamiento correcto, tratamiento supervisado (TDO), resistencia primaria, resistencia secundaria, monoresistencia, poliresistencia, MDR, TARGA, sin tratamiento antiretroviral, mono o biterapia.
- Conclusión final del proceso: curado y tratamiento completado, crónico, exitus por TB, exitus otras causas, no residente, perdido, no TB, tratamiento prolongado y suspensión de tratamiento.
- Tiempo de seguimiento: para el estudio de recurrencias se consideró el tiempo transcurrido desde un año tras haber completado el tratamiento hasta la censura (muerte, recurrencia, emigra o cierre del estudio). Para el estudio de mortalidad se calculó desde haber completado el tratamiento hasta la censura (muerte, recurrencia, emigra o cierre del estudio).

Definiciones de algunas de las variables independientes:

- Abuso de alcohol: consumo de más de 280 g de alcohol a la semana en los hombres y más de 168 g a la semana para las mujeres.
- TDO: observación por parte de un agente de salud o personal sanitario que el paciente se toma la medicación.

- Resistencia Primaria: presencia de resistencia a uno o más fármacos para la TB en cepas obtenidas de pacientes que nunca antes habían realizado tratamiento de la TB.
- Resistencia Secundaria: resistencia a uno o más fármacos para la TB en cepas obtenidas de pacientes que ya habían recibido tratamiento para la TB en alguna ocasión.
- MDR: TB resistente a Isoniazida y Rifampicina.

Todos los datos provenían de las encuestas epidemiológicas del PPCTB, realizadas sobre todos los casos detectados por personal de enfermería especializado en Salud Pública y depurado previa inclusión en el registro, por un médico epidemiólogo responsable del programa de TB de la ciudad. El servicio de epidemiología de la Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB), recoge todos los casos de TB y SIDA reportados por los médicos. Se realiza además, una vigilancia activa para los casos no declarados que consiste en la detección de los casos en los laboratorios de microbiología de los hospitales de la ciudad, control de las altas hospitalarias, consulta del registro de mortalidad de la ciudad y de los servicios sociales.

5.5 Trabajo de campo

Además del PPCTB de la ciudad, se consultaron los registros de SIDA y el registro o Servicio de Información sobre drogodependencias de Barcelona (SIDB) de la ciudad de Barcelona para confirmar o completar la información de los casos VIH y/o usuarios a drogas en los casos dudosos o perdidos en los diferentes períodos de estudio.

Todos los pacientes se siguieron hasta el momento de la censura o cierre del estudio con el fin de verificar su estado vital y si habían tenido o no una recurrencia o había emigrado y las fechas de los eventos. Con el fin de calcular el tiempo de seguimiento de cada caso, comparar información duplicada, conocer el estado vital, si había tenido recurrencia y para disminuir las

pérdidas de seguimiento al máximo, se consultaron las historias clínicas del hospital, las historias clínicas de algunos centros de salud, el padrón municipal de la ciudad, el SIDB, el registro de mortalidad de Catalunya y el *Registre Central d'Assegurats* (RCA). Al final del estudio los pacientes sobre los que no pudo confirmarse el estado vital bajo ningún registro, se consideraron como pérdidas de seguimiento y se excluyeron del estudio. Se realizó un estudio comparativo entre los incluidos en el estudio y las pérdidas de seguimiento.

Para el estudio de recurrencias pudo consultarse en registro de TB no sólo de la ciudad de Barcelona sino también el Registro de TB de Catalunya, por si algún caso de recurrencia se había dado fuera de la ciudad. Igualmente, todos los casos de pacientes que hubieran muerto dentro de Catalunya pudieron ser detectados a partir de los datos ofrecidos por el registro de mortalidad de la ciudad o el RCA.

Para el estudio molecular de los casos de recurrencia se solicitó la ayuda de los microbiólogos del Hospital Clinic i Hospital de Sant Pau y se pudo recuperar la información de los RFLP realizados para otros estudios donde habían participado los diferentes hospitales de la ciudad.

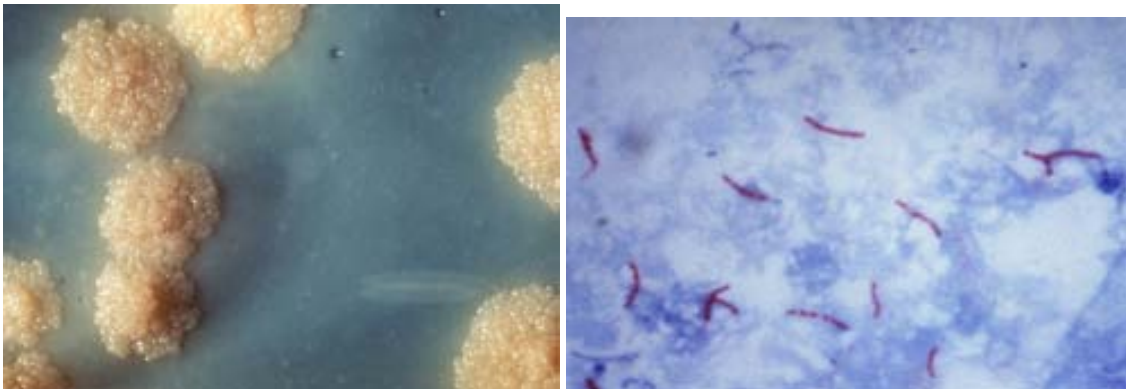
A continuación se presenta en esquema las fuentes de datos consultadas para verificar recurrencia y el estado al final del seguimiento:

- **En BCN:**
 - Consulta del Padrón.
 - Registro de SIDA.
 - Programa de Prevención y Control de TB.
 - Servicio de Información de Drogodependencias de la ASPB.
 - Historias clínicas.

- **Resto de Catalunya** (recurrencia y minimizar pérdidas):
 - *Registre Central d'Assegurats (RCA)* del *Departament de Salut*.
 - Registro de Tuberculosis de Catalunya.
 - Cruce con el registro de mortalidad de Catalunya

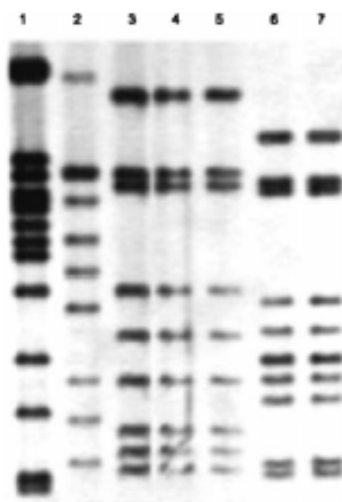
5.6 Laboratorio

Para la baciloscopia del esputo se utilizó la Tinción de Ziehl- Neelsen. Según cada laboratorio y período, el cultivo se realizó tanto en medio sólido como en medio líquido mediante los métodos estándar convencionales [57].



El estudio molecular de las cepas se centralizó en uno de los hospitales de la ciudad. La técnica utilizada para determinar el genotipado de las cepas fue la *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) y el *Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit 12* (MIRU12). La técnica del RFLP implica el fragmentado por parte de un enzima de restricción, del ADN de una muestra que contiene MTB. Éste reconoce los lugares o sitios de corte específicos para el ADN. Los fragmentos de DNA resultantes se separan mediante electroforesis en una membrana apareciendo al final del proceso diferentes bandas alineadas a diferentes distancias. La extracción del ADN de MTB y la técnica de IS6110-based RFLP se realizó siguiendo los

protocolos previamente estandarizados. Tras la comparación por pares de las bandas de ambas cepas (primer episodio y recaída), si existía un mismo patrón de bandas, definido como la existencia de siete o más bandas IS6110, se consideró que eran la misma cepa y por tanto una recurrencia debida a reactivación endógena [57,114].



5.7 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes cohortes de pacientes estudiadas, que incluyó medianas y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas por no seguir ninguna de ellas una distribución normal. El test de Chi-cuadrado (χ^2) se utilizó para el análisis de las variables categóricas y cuando aplicaba, también el Test de Fisher bilateral considerando un valor de $p < 0,05$ como significativo.

Se calculó la tasa global de mortalidad y de recurrencia así como la específica para ciertos colectivos de riesgo como el ser inmigrante, estar infectado por el VIH o ser UDI, expresado en términos de casos por 100 personas-año de seguimiento (PAS) o por 100.000 PAS según procediera, y riesgos relativos (RR). A partir de cada *endpoint* o variable resultado (recurrencia, emigrado, mortalidad o fin del estudio), se calculó el tiempo de seguimiento para cada caso a partir del tiempo transcurrido desde el final del tratamiento de la TB en el caso del estudio de

mortalidad o el final del tratamiento de la TB más un año en el caso de los estudios de recurrencias.

Los pacientes que recurrían en TB (para los estudios de recurrencias) o los que morían (para el estudio de mortalidad) se compararon con el resto de la cohorte. En el análisis bivariado, se realizaron las curvas de Kaplan-Meier y se compararon entre ellas mediante el test de Log-rank considerando un p valor < 0,05 como significativa.

A nivel multivariado se utilizó la regresión de Cox, con variables dependientes en el tiempo en el estudio de mortalidad para observar si la recurrencia tenía un impacto sobre la supervivencia. Se consideraron diferentes interacciones entre las características clínicas y demográficas de los pacientes y se utilizó el método condicional adelante (*forward*) en el análisis. Las variables significativas a nivel univariado (p valor < 0,10) o las que tenían un interés epidemiológico se incluyeron en el modelo final. Como medidas de asociación, se utilizaron los *Hazard Ratios* (HR) con el intervalo de confianza del 95% (CI). Se comprobó la asunción de la existencia de azares proporcionales mediante gráficas y se comprobó la bondad de ajuste de los modelos utilizando los residuos de *Schoenfeld*.

Los análisis se realizaron con los paquetes estadísticos SPSS v.13.0, v 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Egret 2.0 y R, v. 2.6.0 (*The R Foundation for Statistical Computing*).

5.8 Consideraciones éticas

Los datos compilados de cada caso son los habitualmente recogidos por el PPCTB de la ciudad de forma rutinaria dentro del programa Nacional de TB aprobado por el Ministerio de Salud Español. Todos los datos recogidos y tratados así como las fuentes de datos consultadas fueron tratados de forma estrictamente anónima y confidencial. Todos los datos fueron tratados de manera estrictamente confidencial, siguiendo en todo momento los principios

éticos de la Declaración de Helsinki de 1964 revisado por la Organización Médica Mundial en el año 2000 en Edimburgo [115]. Se cumplió en todo momento la Ley Orgánica española 15/1999 de protección de datos [116]. Al ser un estudio descriptivo sobre datos epidemiológicos ya existentes realizado de una forma retrospectiva, no se requirió la solicitud de aprobación de ningún comité de ética (CEIC) ni la firma de consentimiento informado. Sin embargo, para el estudio más reciente, sobre la cohorte 2003-2006, se consideró adecuada de solicitar la aprobación y fue aprobada la solicitud por el CEIC *del Institut Municipal d'Assistència Sanitària* (IMAS), del que depende la ASPB.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados más relevantes de la tesis a partir de las diferentes tablas y figuras de los artículos publicados (1 y 2) y los que están bajo revisión (3 y 4). Comprende desde el diagrama de flujos a partir del que se selecciona la muestra, las tablas descriptivas y las tablas con los análisis bi y multivariado. Se complementa con las figuras de las diferentes curvas de Kaplan-Meier, tanto para el estudio de recurrencias como para el de letalidad.

6.1 ARTÍCULO 1.- Tuberculosis Recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients.

Millet JP, Orcau A, Garcia de Olalla P, Rius C, Casals M, Caylà J.

Journal of Epidemiology and Community Health 2009; 63:799-804.

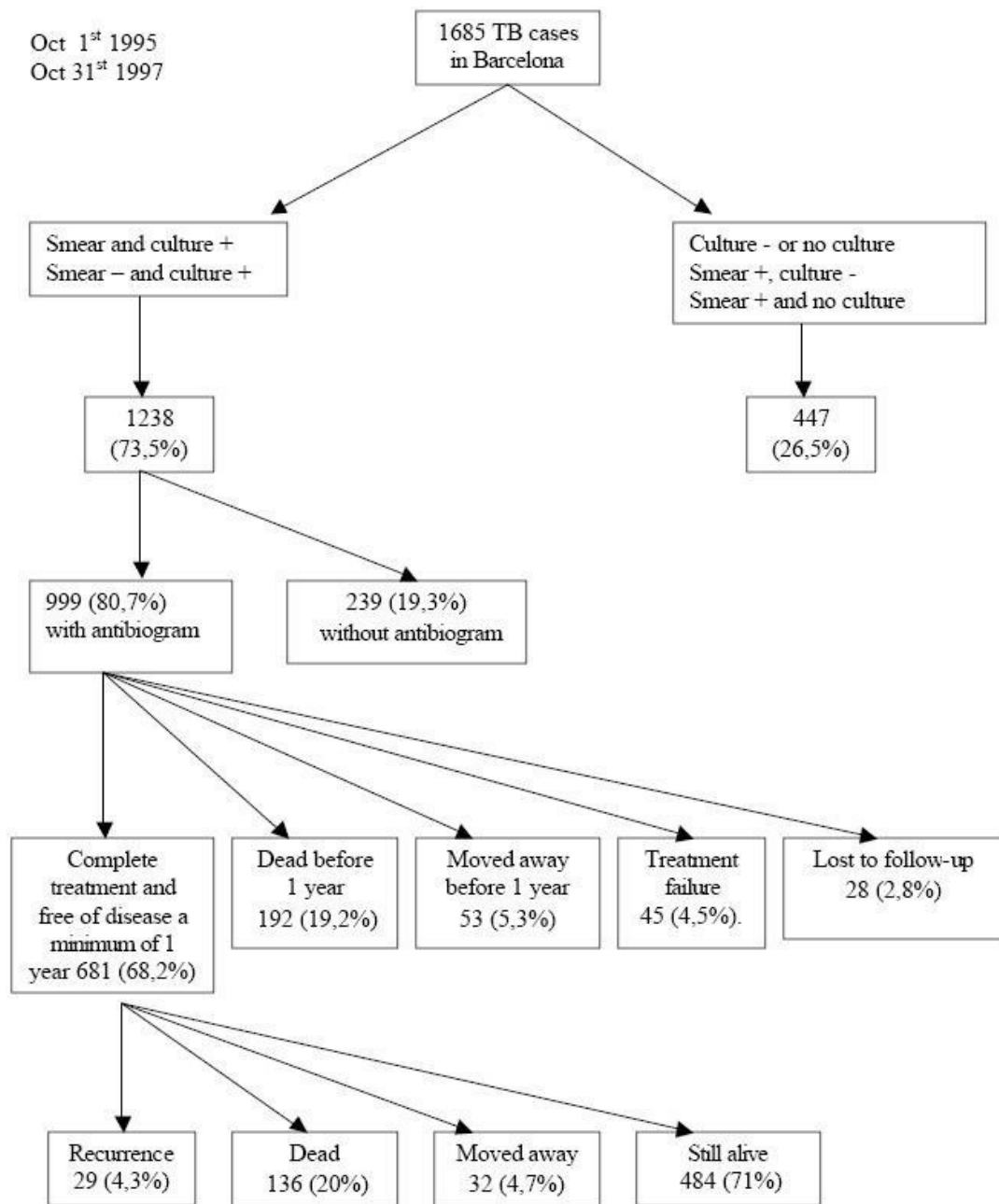


Figure 1: Flow chart for selection and evolution of patients

Figura 6. Diagrama de flujo para la selección de la muestra y evolución de los pacientes.

Recurrencias en Barcelona 1995-2005.

Tabla 1: Distribución de las variables demográficas y clínicas de la cohorte de 681 pacientes según hayan presentado recurrencia y su probabilidad (riesgo crudo) de sufrir una recurrencia en tuberculosis. Barcelona 1995-2005.

Variables	Recurrence 29 (4.3%)	No recurrence 652 (95.7%)	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Sex: . Female	3 (10.3)	217 (33.3)	1	-	-
. Male	26 (89.7)	435 (66.7)	4.3	1.3-14.3	0.016
Age (med & IQR)*	34 (25,5-38,5)	36 (28-52)	0.98	0.97-1.01	0.12
Country: . Autochthonous	24 (82.8)	603 (92.5)	1	-	-
. Foreign-born	5 (17.2)	49 (7.5)	2.5	0.94-6.5	0.06
IDU: . No	18 (62.1)	554 (85)	1	-	-
. Yes	11 (37.9)	98 (15)	3.6	1.7-7.6	0.001
HIV-positive: . No	17 (58.6)	512 (78.5)	1	-	-
. Yes	12 (41.4)	136 (20.9)	2.8	1.3-5.8	0.007
. Unknown	0 (0)	4 (0.6)	-	-	-
Inner city district: . No	22 (75.9)	535 (82.1)	1	-	-
. Yes	7 (24.1)	117 (17.9)	1.5	0.64-3.5	0.35
Smoker: . No	7 (24.1)	296 (45.4)	1	-	-
. Yes	22 (75.9)	341 (52.3)	2.6	1.1-6.2	0.025
. Unknown	0 (0)	15 (2.3)	-	-	-
Alcoholic: . No	16 (55.2)	469 (71.9)	1	-	-
. Yes	13 (44.8)	169 (25.9)	2.4	1.1-4.9	0.022
. Unknown	0 (0)	14 (2.1)	-	-	-
Homeless: . No	27 (93.1)	610 (93.6)	1	-	-
. Yes	2 (6.9)	39 (6)	1.21	0.29-5.1	0.8
Prison: . No	23 (79.3)	604 (92.6)	1	-	-
. Yes	6 (20.7)	47 (7.2)	3.5	1.4-8.6	0.006

	. Unknown	0 (0)	1 (0.2)	-		
Mixed TB:	. No	22 (75.9)	598 (91.7)	1	-	-
	. Yes	7 (24.1)	54 (8.3)	3.2	1.3-7.9	0.01
Smear test:	. Negative	10 (34.5)	357 (54.8)	1	-	-
	. Positive	19 (65.5)	295 (45.2)	1.5	0.7-3.2	0.29
Resistance:	. No	28 (96.6)	603 (92.5)	-	-	-
	. Primary	0 (0)	30 (4.6)			
	. Secondary	1 (3.4)	11 (1.7)			
	. Unknown	0 (0)	8 (1.2)			
MDR TB:	. Yes	0 (0)	7 (1.1)	-	-	-
	. No	0 (0)	641 (98.3)			
	. Unknown	0 (0)	4 (0.6)			

* med: median; IQR: interquartile range, MDR TB: multidrug-resistant tuberculosis, 95% CI: 95% Confidence Interval.

Tabla 2: Probabilidad (riesgo ajustado) de sufrir recurrencia para diferentes variables. Barcelona 1995-2005.

Variables	Multivariate Cox Recurrence		
	Hazard Ratio	95%CI	p-value
Age	0,98	0,96-1,01	0,26
Sex			
. Female	1	-	-
. Male	4,3	1,3-14,6	0,02
Country of origin			
. Autochthonous	1	-	-
. Foreign-born	3,2	1,2-9,0	0,02
Injecting Drug User	2,9	1,3-6,4	0,007

95% CI: 95% Confidence Interval.

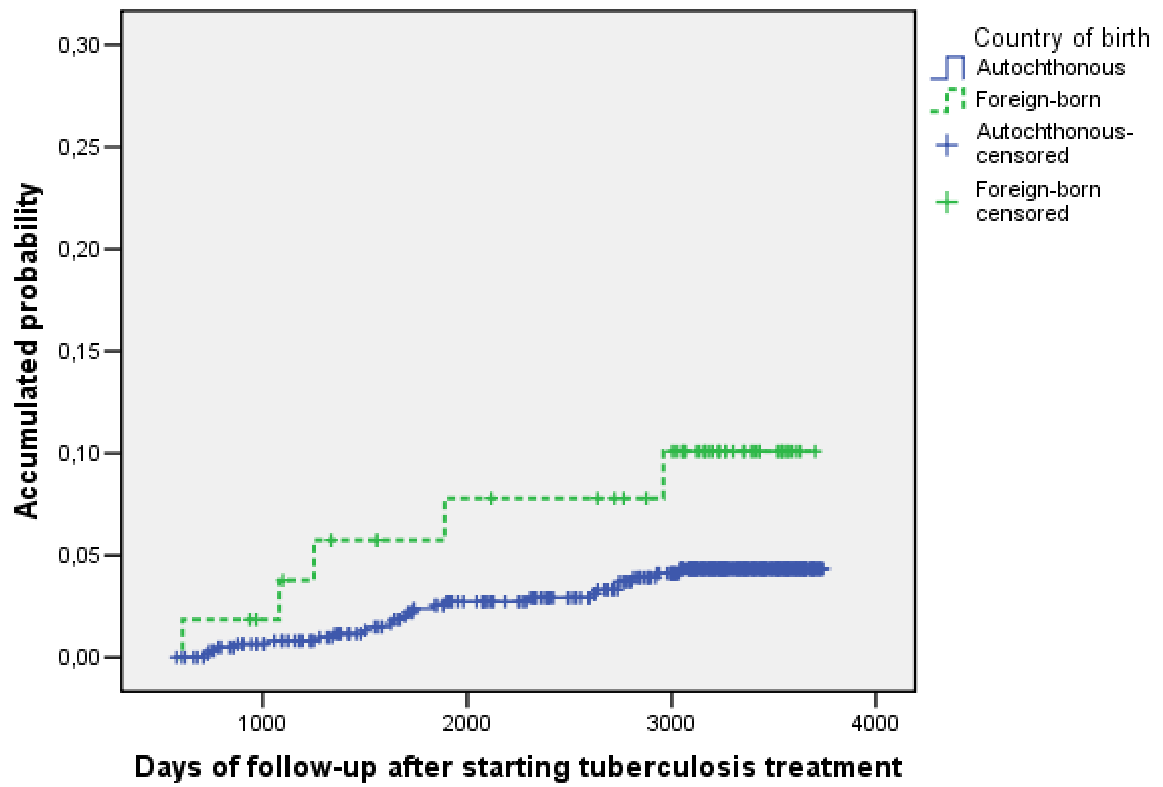


Figura 7. Riesgo de recurrencia en tuberculosis por país de origen. Barcelona 1995-2005. Log-rank test: p value= 0.058.

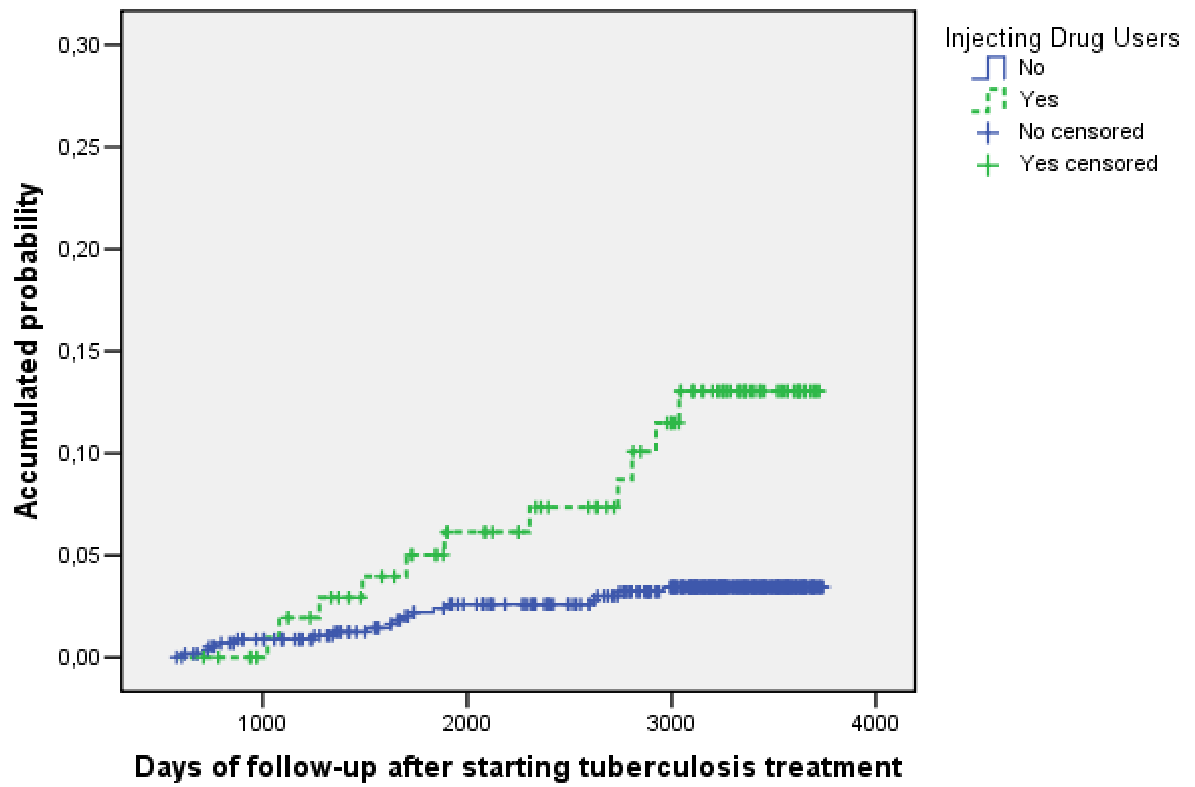


Figura 8. Riesgo de recurrencia en tuberculosis según sean Usuarios a Drogas Inyectadas.

Barcelona 1995-2005. Log-rank test: p value= 0.001.

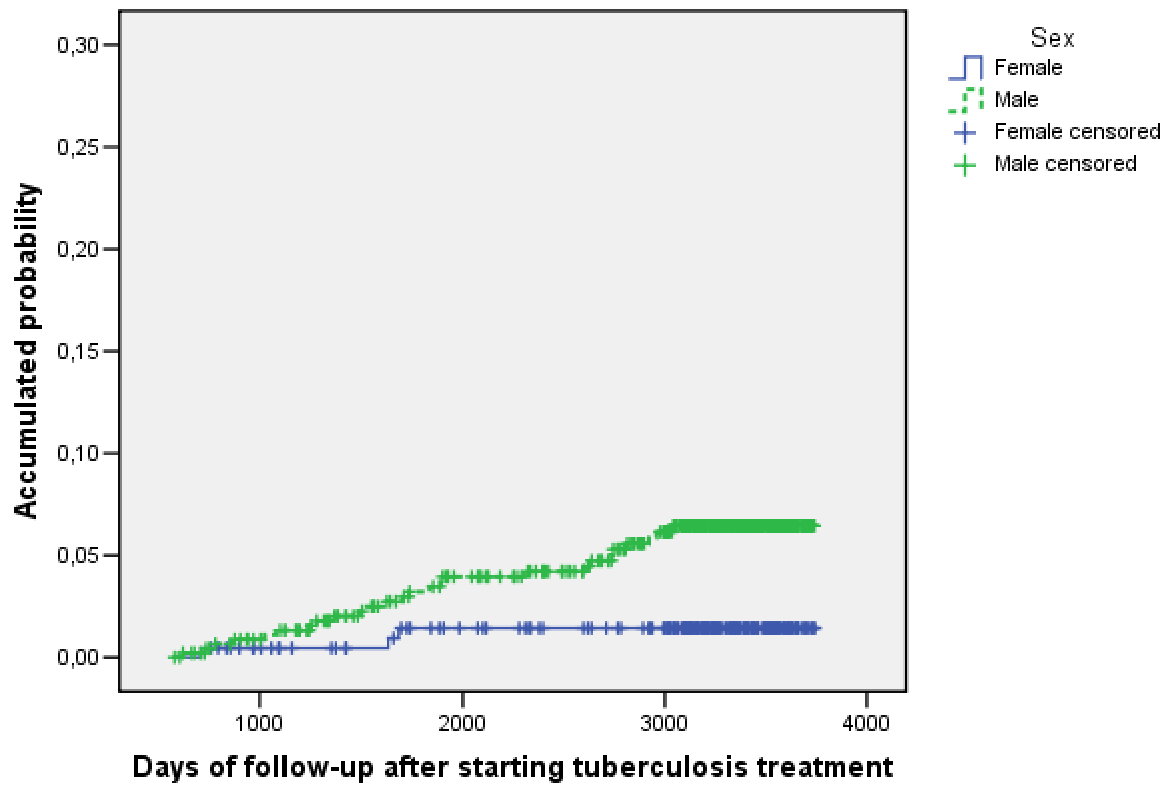


Figure 9: Riesgo de recurrencia en tuberculosis según sexo. Barcelona 1995-2005. Log-rank test: p value = 0.009.

6.2 ARTÍCULO 2.- Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: a population-based cohort study.

Millet JP, Orcau A, Rius C, Casals M, de Olalla PG, Moreno A, Nelson JL, Caylà JA.

PloS One 2011;6:e25315. Epub 2011 Sep 28.

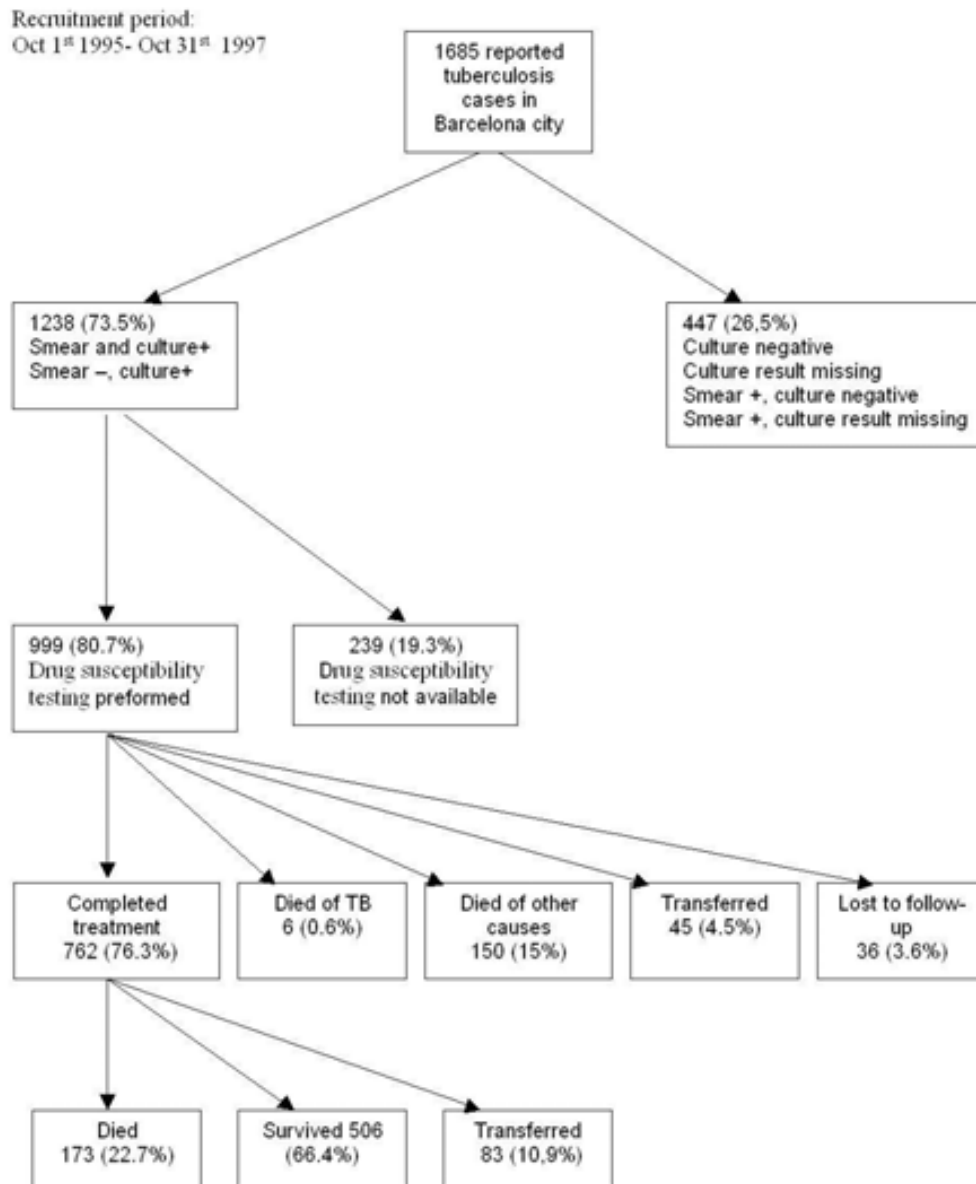


Figura 10. Diagrama de flujos para la selección y evolución de los pacientes con tuberculosis.

Mortalidad en Barcelona, 1995-2005.

Tabla 3: Distribución de las características de la cohorte de 762 pacientes según su estado vital al final del seguimiento. Barcelona, 1995-2005.

Variables	Total	Died	Survived	p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
	762 (100)	173 (22.7)	589 (77.3)	
Median age (years) (IQR)*	36 (28-52)	56 (36-71.5)	34 (27-46)	< 0.001
Sex				
. Male	520 (68.2)	134 (77.5)	386 (65.5)	0.002
. Female	242 (31.8)	39 (22.5)	203 (34.5)	
Country of birth				
. Foreign	72 (9.4)	6 (3.5)	66 (11.2)	0.001
. Spain	690 (90.6)	167 (96.5)	523 (88.8)	
Residence in inner-city				
. Yes	152 (19.9)	40 (23.1)	112 (19)	0.010
. No	610 (80.1)	133 (76.9)	477 (81)	
Homelessness				
. Yes	53 (7)	15 (8.7)	38 (6.5)	0.340
. No	709 (93)	158 (91.3)	551 (93.5)	
Prisonhistory				
. Yes	69 (9.1)	20 (11.6)	49 (8.3)	0.370
. No	693 (90.9)	153 (88.4)	540 (91.7)	
Smoker				
. Yes	414 (54.3)	94 (54.3)	320 (54.3)	0.450
. No	331 (43.4)	73 (42.2)	258 (43.8)	
. Unknown	17 (2.2)	6 (3.5)	11 (1.9)	
Alcohol abuse				
. Yes	208 (27.3)	69 (39.9)	139 (23.6)	< 0.001
. No	554 (72.7)	104 (60.1)	450 (76.4)	
HIV-IDU**				

. HIV Negative - Non-IDU	573 (75.2)	112 (64.7)	461 (78.3)	< 0.001
. HIV Positive –IDU	123 (16.1)	51 (29.5)	72 (12.2)	
. HIV Positive - Non-IDU	55 (7.2)	10 (5.8)	45 (7.6)	
. HIV Negative –IDU	11 (1.4)	0 (0)	11 (1.9)	
Recurrence				
. Yes	30 (3.9)	6 (3.5)	24 (4.1)	0.810
. No	732 (96.1)	167 (96.5)	565 (95.9)	
Type of tuberculosis				
. Pulmonary	573 (75.2)	118 (68.2)	455 (77.2)	0.038
. Mixed	78 (10.2)	25 (14.5)	53 (9)	
. Extrapulmonary	111 (14.6)	30 (17.3)	81 (13.8)	
Chest- X-Ray				
. Abnormal non-cavitary	447 (58.7)	109 (63)	338 (57.4)	< 0.001
. Cavitary	225 (29.5)	33 (19.1)	192 (32.6)	
. Normal	77 (10.1)	28 (16.2)	49 (8.3)	
. Unknown	13 (1.7)	3 (1.7)	10 (1.7)	
Type of resistance				
. No resistance	705 (92.5)	157 (90.8)	548 (93)	0.860
. Primary	35 (4.6)	8 (4.6)	27 (4.6)	
. Secondary	13 (1.7)	3 (1.7)	10 (1.7)	
. Unknown	9 (1.2)	5 (2.9)	4 (0.7)	
MDR TB***				
. Yes	11 (1.4)	3 (1.7)	8 (1.4)	0.900
. No	747 (88.1)	168 (97.1)	579 (98.3)	
. Unknown	4 (0.5)	2 (1.2)	2 (0.3)	
Previous TB treatment				
. Yes	116 (15.2)	33 (19.1)	83 (14.1)	0.078
. No	618 (81.1)	130 (75.1)	488 (82.9)	
. Unknown	28 (3.7)	10 (5.8)	18 (3.1)	

DOT****				
. No	623 (81.8)	123 (71.1)	500 (84.9)	< 0.001
. Yes	139 (18.2)	50 (28.9)	89 (15.1)	

* IQR: Interquartile range. ** IDU: Injecting drug users. *** MDR TB: Multi-drug resistant tuberculosis. **** DOT: Directly observed treatment.

El estudio de la cohorte 1995-1997 observó un total de 173 muertes (22,7%), lo que corresponde a una tasa de 3.400 muertes por 100.000 PAS.

La tasa de mortalidad en la población general en el año 2000, que correspondería a la mediana del tiempo de seguimiento, fue de 1.147 casos por 100.000. La tasa de mortalidad de la cohorte para los mayores de 64 años fue de 9.285 casos por 100.000, casi el doble que el de la población general que fue de 4.843 casos por 100.000.

Tabla 4: Factores asociados a mortalidad en una cohorte de 762 pacientes con tuberculosis tratada correctamente. Barcelona, 1995-2005.

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Hazard Ratio	95%CI	p-value	Hazard Ratio	95%CI	p-value
Age (years)						
. Under 41	1	-	-	1	-	-
. 41 to 60	1.9	1.3-2.8	0.002	3.5	2.1-5.7	< 0.001
. Older than 60	5.3	3.8-7.5	< 0.001	14.6	8.9-24	< 0.001
Sex						
. Female	1	-	-	1	-	-
. Male	1.7	1.2-2.4	0.005	1.1	0.8-1.7	0.795
Country of origin						
. Foreign	1	-	-	1	-	-
. Spain	2.4	1.1-5.5	0.030	1.5	0.7-3.5	0.315
Residence in inner-city						
. No	1	-	-	1	-	-
. Yes	1.4	1-2	0.060	1.2	1.8-1.7	0.335
Alcohol abuse						
. No	1	-	-	1	-	-
. Yes	1.9	1.4-2.6	< 0.001	1.7	1.2-2.4	0.003
HIV-IDU*						
. HIV Neg- Non-IDU	1	-	-	1	-	-
. HIV and IDU	2.6	1.9-3.7	< 0.001	7.7	4.5-13.3	< 0.001
. HIV not IDU	1	0.5-2	0.953	1.4	0.7-2.8	0.350
TB recurrence						

. No	1	-	-	1	-	-
. Yes	1.6	0.7-3.7	0.237	0.8	0.3-2	0.563
Chest- X-Ray						
. Abnormal non-cavitary	1	-	-	1	-	-
. Cavitary	1.6	1.1-2.4	0.028	1.3	0.8-2.2	0.235
. Normal	0.6	0.4-0.9	0.008	0.7	0.5-1	0.068
. Unknown	0.9	0.3-2.9	0.890	0.7	0.2-2.2	0.521
Previous TB treatment						
. Yes						
. No	1	-	-	1	-	-
. Unknown	1.6	1.1-2.3	0.020	1.3	0.9-2.1	0.185
	2.2	1.2-4.2	0.015	1.1	0.6-2.4	0.719

* IDU: injecting drug users. ** TB: Tuberculosis

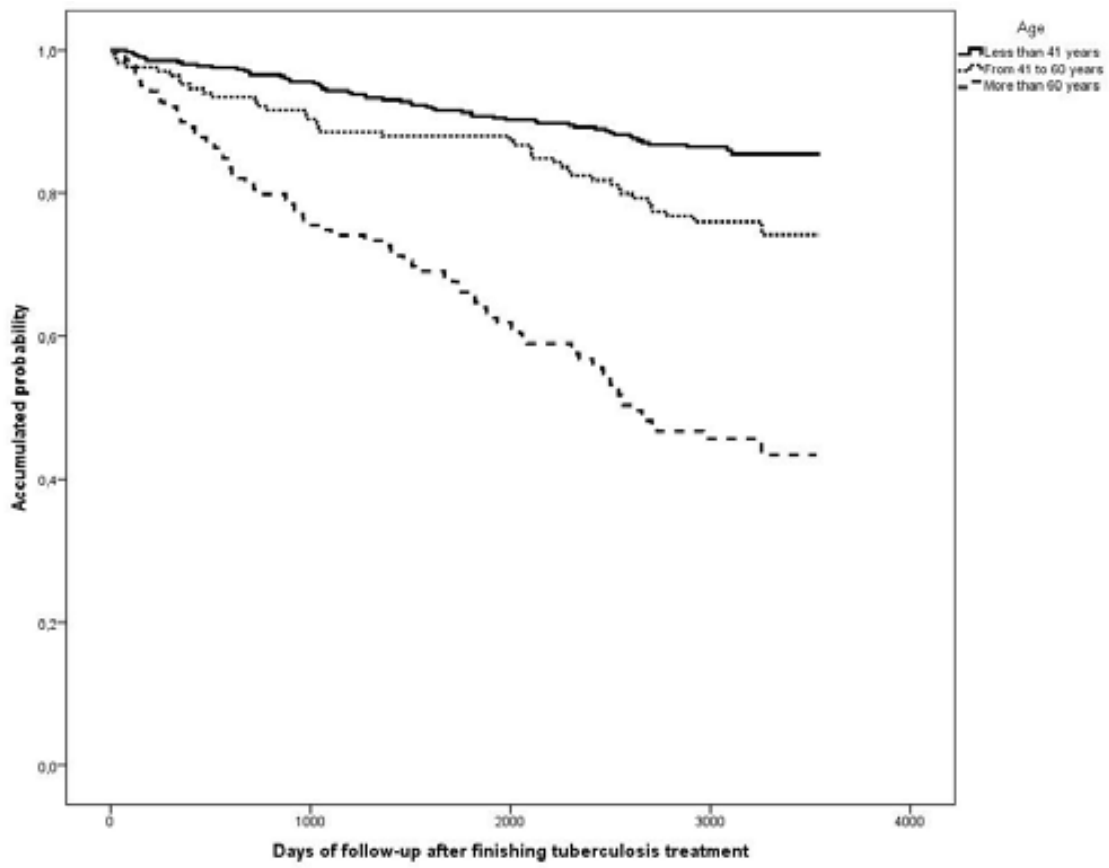


Figura 11: Curvas de Kaplan Meier del riesgo de muerte en una cohorte de pacientes con tuberculosis según el grupo de edad. Barcelona, 1995-2005.

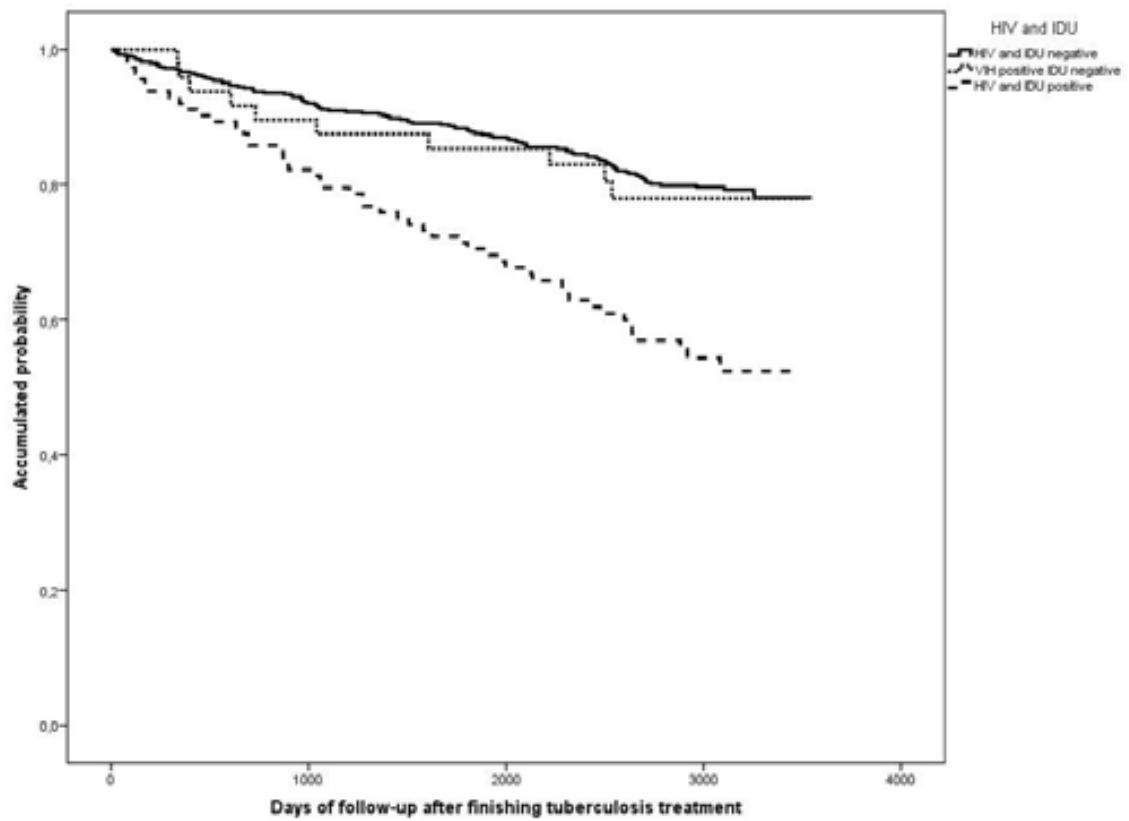


Figura 12: Curvas de Kaplan Meier del riesgo de muerte en una cohorte de pacientes con tuberculosis según el estado de infección por el VIH y UDI. Barcelona, 1995-2005.

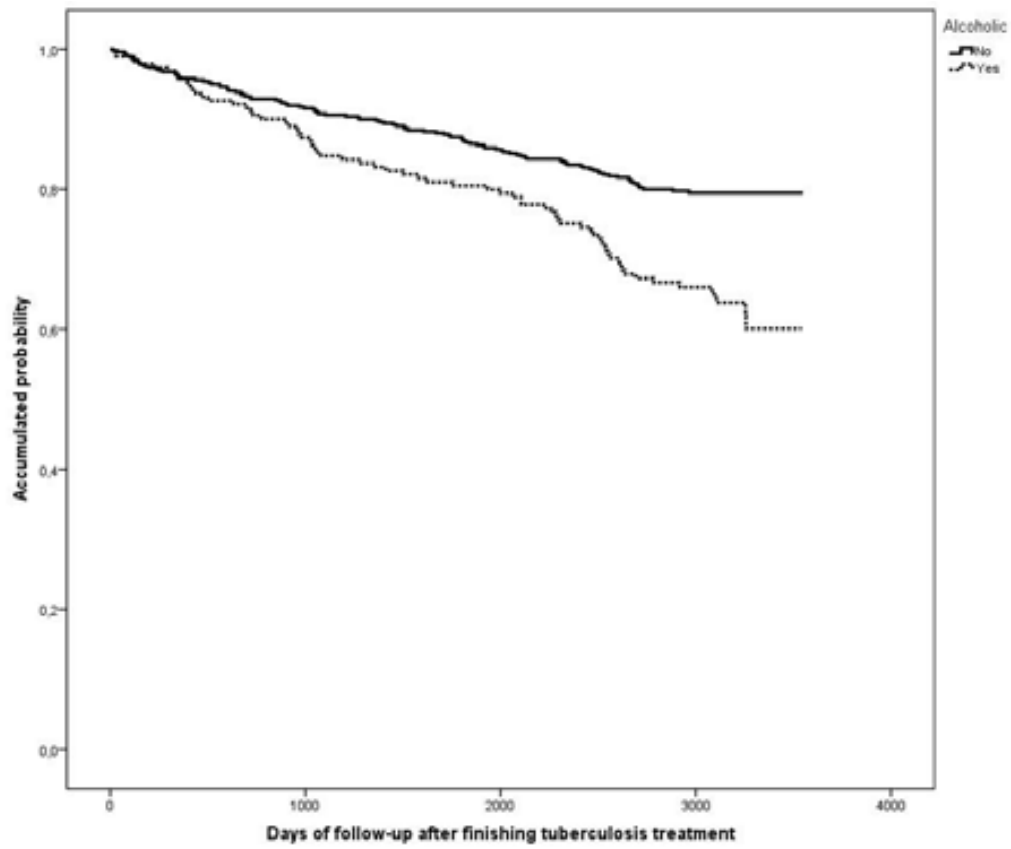


Figura 13: Curvas de Kaplan Meier del riesgo de muerte en una cohorte de pacientes con tuberculosis según la presencia de abuso de alcohol. Barcelona, 1995-2005.

6.3 ARTÍCULO 3.- Tuberculosis recurrences in a cohort of HIV patients: the influence of HAART treatment.

Millet JP, Orcau A, Rius C, Casals M, de Olalla PG, Caylà JA.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2012 [under 2nd review]

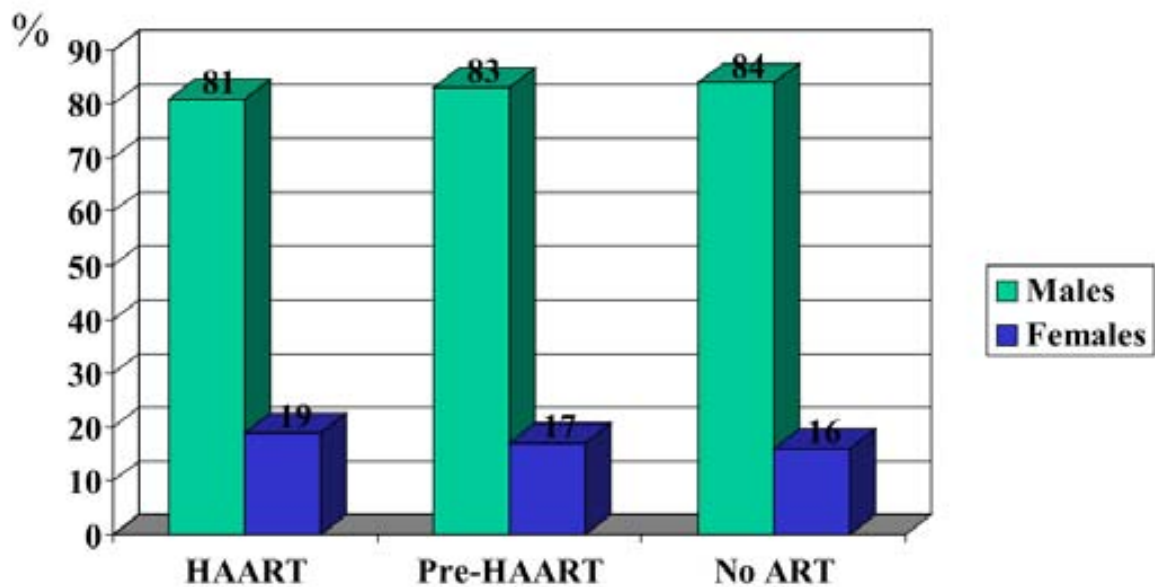


Figura 14: Diagrama de barras para la distribución de sexo según el tratamiento antiretroviral en una cohorte de pacientes con tuberculosis infectados por el VIH. Barcelona 1987-2005.

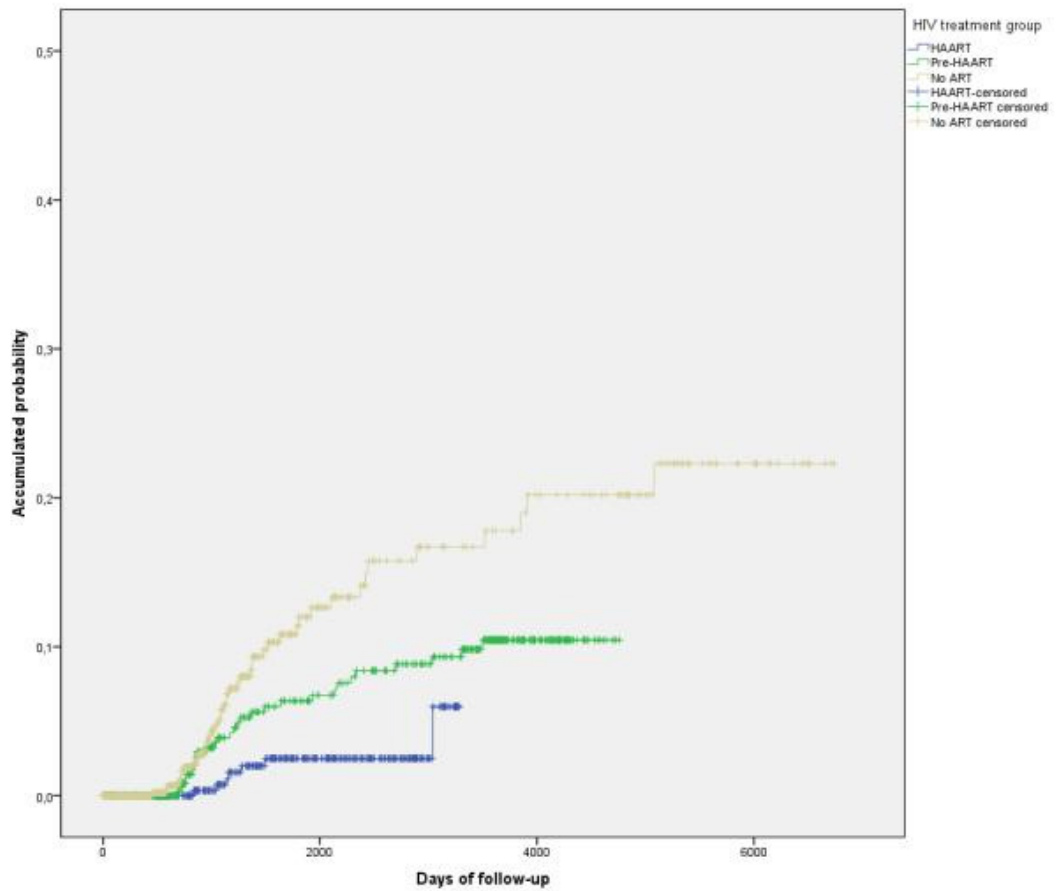


Figura 15: Curva de Kaplan Meier. Riesgo de recurrencia según el tratamiento antiretroviral en una cohorte de pacientes con tuberculosis infectados por el VIH. Barcelona 1987-2005. Log-rank test: p valor < 0.001.

6.4 ARTÍCULO 4. Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or reactivation?

Shaw E, Millet JP, Orcau A, Casals M, Miró JMM, Caylà JA.

PloS ONE 2012 [under review]

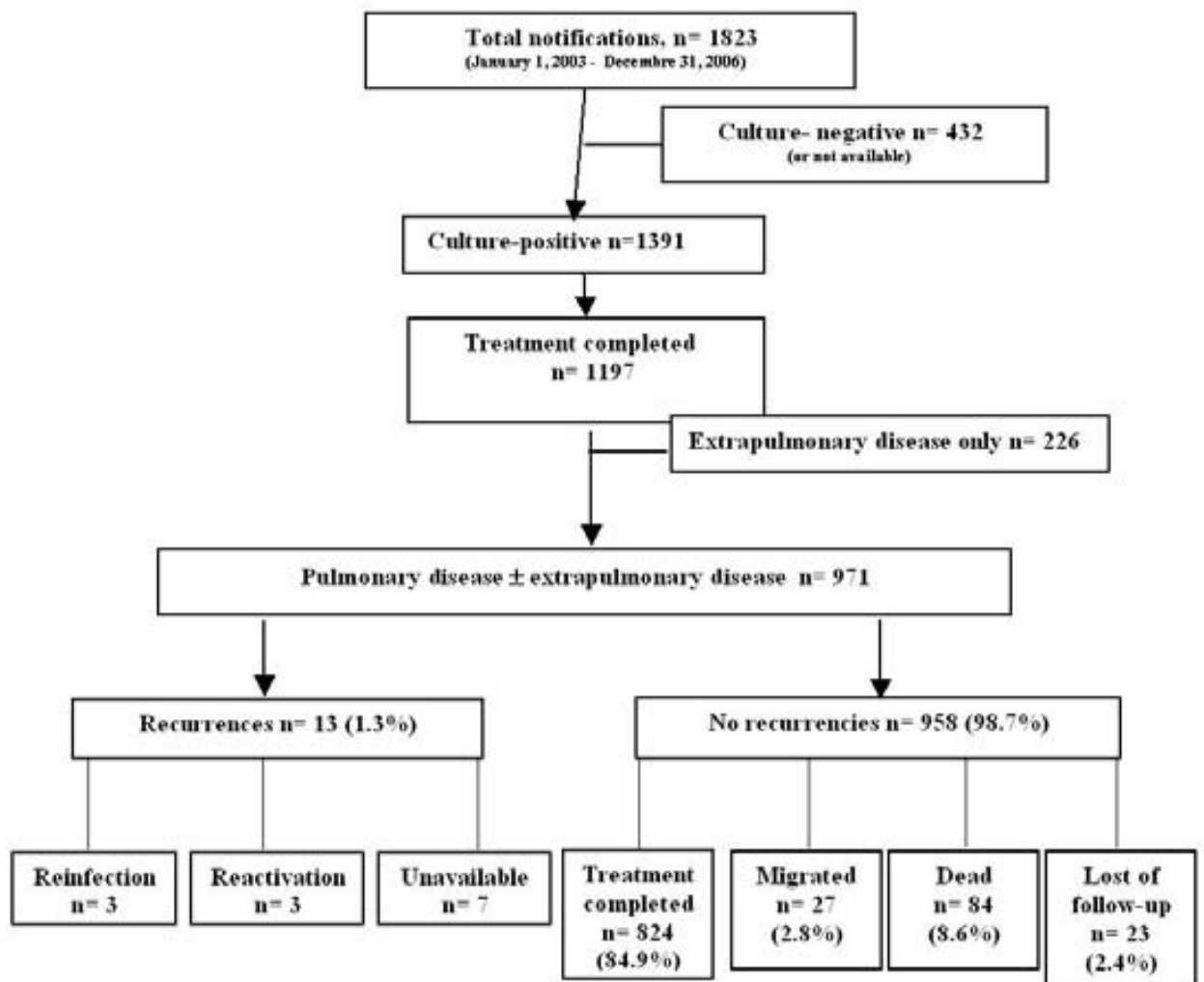


Figura 16: Diagrama de flujos de la selección y evolución de los pacientes con tuberculosis.

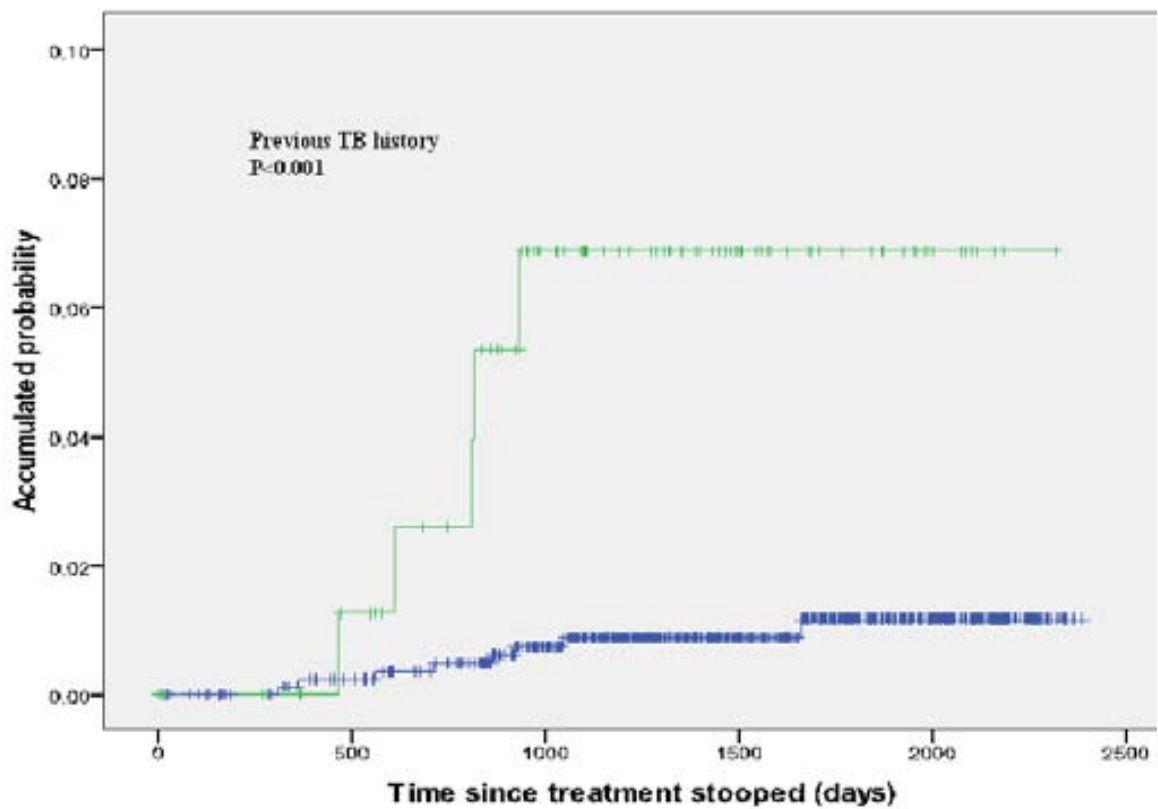
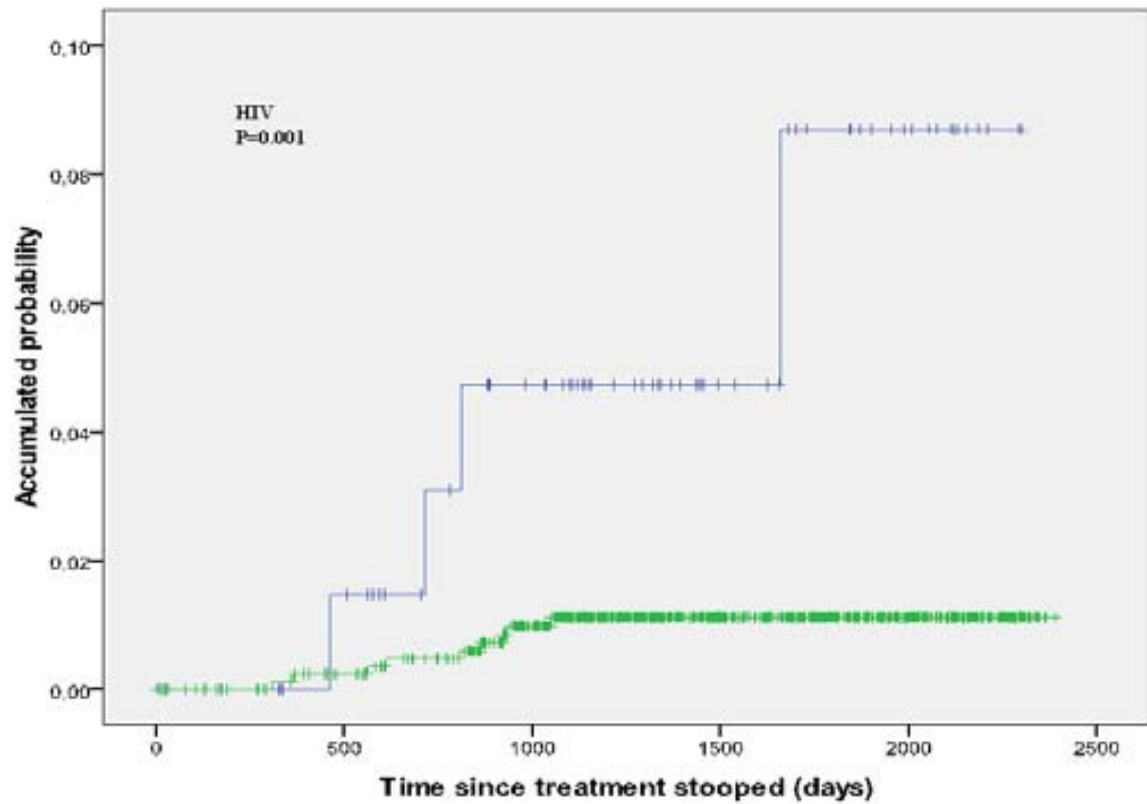
Barcelona 2003-2009.

Tabla 5. Características clínicas y socio demográficas basales de la cohorte de pacientes según tuberculosis recurrente o no. Barcelona, 2003-2006

	Cohort N=971 (%)	Recurrence n=13 (%)	No recurrence (Censure) n= 958 (%)	p-value*
Age years, median (10p-90p)	38 (22-70)	43 (22-67)	37 (19-69)	0.40
Sex				
Female	340 (35)	2 (15)	338 (35)	
Male	631 (65)	11 (85)	620 (65)	0.16
Country of birth				
Spanish born	629 (65)	9 (69)	620 (65)	
Non-Spanish born	342 (35)	4 (31)	338 (35)	1
Live in the inner city district				
No	777 (80)	7 (54)	770 (80)	
Yes	171 (18)	6 (46)	165 (17)	0.02
No fix neighborhood	23 (2)	---	23 (3)	
Alcohol abuse				
No	718 (74)	7 (54)	711 (74)	
Yes	253 (26)	6 (46)	247 (26)	0.09
Smoking				
No	507 (52)	4 (31)	503 (53)	
Yes	464 (48)	9 (69)	455 (47)	0.16
IDU (n,%)				
No	912 (94)	11 (85)	901 (94)	
Yes	59 (6)	2 (15)	57 (6)	0.18
HIV-infected				
No	888 (91)	9 (69)	879 (92)	
Yes	83 (9)	4 (31)	79 (8)	0.02

MDR-TB				
No	768 (79)	9 (69)	759 (79)	
Yes	9 (1)	1 (8)	8 (1)	
Susceptibility not available	194 (20)	3 (23)	191 (20)	0.11
Previous TB history				
No	887 (91)	8 (62)	879 (92)	
Yes	84 (9)	5 (38)	79 (8)	<0.01

*Chi-square test (Fisher's when expected value < 5. Mann-Whitney test was used for age.



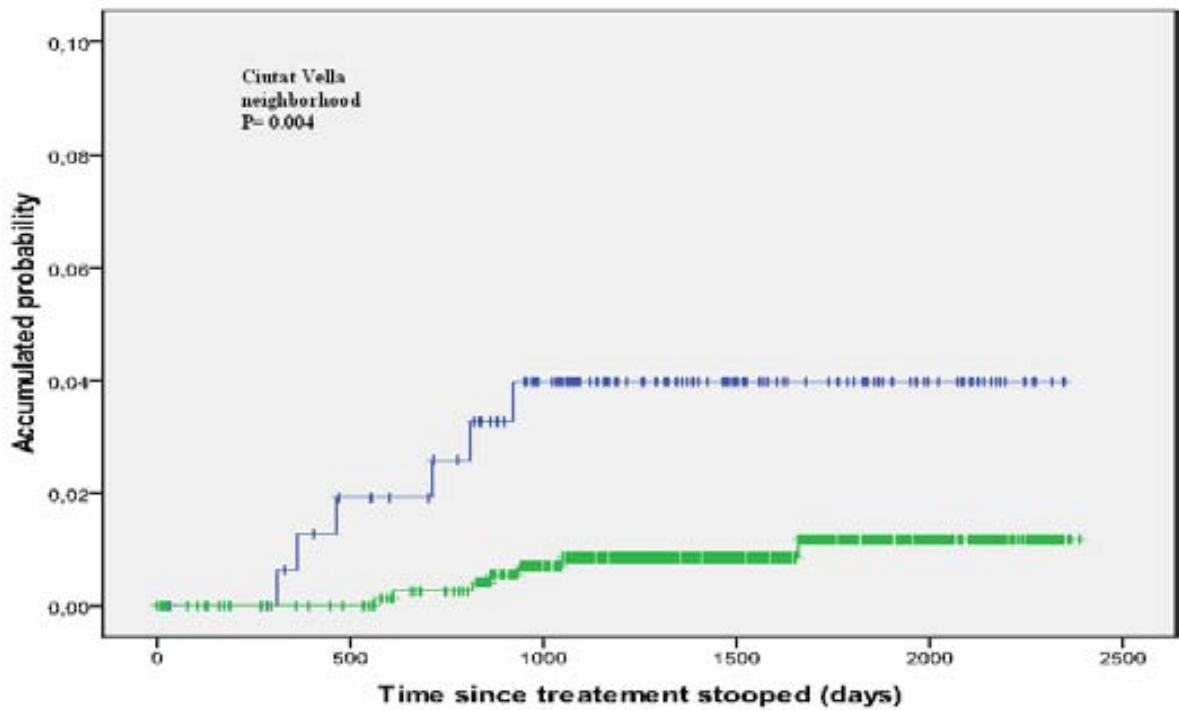


Figura 17: Curva de Kaplan-Meier. Riesgo de recurrencia en tuberculosis en pacientes VIH positivos, pacientes previamente tratados e individuos que viven en el distrito de Ciutat Vella. Barcelona 2003-2009.

6.5 ARTÍCULO 5. Supervivencia en pacientes tuberculosos infectados por el VIH: evolución de la pandemia e impacto de los antirretrovirales.

Català L, Millet J-P, Reyes J, Álamo-Junquera D, Casals M, Orcau A, Garcia de Olalla P, Cayla JA.

AIDS Cyber Journal. 2011; Vol 14, nº3.

Artículo de revisión sobre el tema TB-VIH y el impacto de los ARV. El artículo integro con las tablas resumen de los diferentes artículos publicados sobre el tema se encuentra en los anexos de la tesis.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1 Incidencia de recurrencia en TB

La incidencia de recurrencias en TB en ambas cohortes de pacientes estudiadas (1995-2005 y 2003-2009) es baja si tenemos en cuenta que Barcelona tiene una incidencia de TB descrita como mediana por la OMS (entre 20 y 50 casos por 100.000 habitantes) [8] y se compara con las tasas de recurrencia de países de baja incidencia como veremos más adelante. Las incidencias de recurrencia observadas en nuestro contexto (de 0,53 casos/personas-año de seguimiento (PA) y 0,34 casos/100PA, respectivamente) son especialmente bajas tanto si se compara con países de alta incidencia de TB como Sudáfrica, Uzbekistán o Vietnam [49,64,75] o con países con baja incidencia de TB como Australia o el Reino Unido, con unas tasas de 2,3/100PA [98,117]. Cabe añadir además que se esperaría que las incidencias fueran mayores si consideramos que en el perfil de las poblaciones que han sufrido TB, existe un porcentaje nada despreciable de pacientes con alto riesgo tanto de reactivación endógena como de reinfección exógena de una nueva cepa de TB como son los UDIs, los inmigrantes o los pacientes infectados por el VIH.

En una revisión sistemática de diferentes estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados, sobretodo de estudios de los 90, llevada a cabo por Panjabi et al., estimaron una tasa de mediana de recurrencia a los 12 meses de 1780 casos por 100.000 habitantes (rango 1000-4000), más de 3-5 veces mayor de lo observado en ambos estudios de la ciudad [42]. En una revisión más reciente realizada por Crofts et al., sobre recurrencias en Inglaterra y Gales en una cohorte de pacientes con TB pulmonar confirmada por cultivo en el período 1998-2005, hallaron unas tasas de recurrencia de 660 casos por 100.000 habitantes, siendo la incidencia de TB en la población general de 13 casos por 100.000 habitantes [98]. Tasas de recurrencia

menores que en nuestro contexto han sido descritas por Dobler et al., en Nueva Gales del Sur, Australia, donde se reportaron unas incidencias de recurrencia en el período 1994-2006 de 71 casos por 100.000 habitantes, siendo la incidencia de TB en la población general de 6,5 casos por 100.000 habitantes en 2005 [118-119]. Así pues, si tenemos en cuenta la media de la incidencia en la ciudad de Barcelona durante el período de estudio, 26,3 casos por 100.000 habitantes, podemos concluir que Barcelona cuenta con una de las tasas de recurrencia en TB más bajas [24].

Si comparamos las tasas de recurrencia de la ciudad en ambos episodios estudiados, 1995-2005 y 2003-2009, observamos que son muy similares (tasas de 530.000 casos por 100.000 habitantes y 341.000 casos por 100.000 habitantes, respectivamente). La menor incidencia de recurrencia en el segundo episodio podría deberse a la extensión y libre acceso al TARGA en España que existe desde los años 1996-1997 y a la propia disminución de la incidencia de TB en los últimos años que pasó de los 58 casos por 100.000 habitantes en 1995, cuando se inició el estudio, a 24 casos por 100.000 habitantes en el 2009, año en que finalizó el seguimiento del segundo estudio. La disminución de la incidencia de TB ha comportado sin duda un menor riesgo anual de infección [22,24,120].

La definición de recurrencia en TB empleada en los diferentes estudios que hemos realizado, a la espera de la llegada y extensión de su uso de las técnicas de diagnóstico molecular que permitan diferenciar si el nuevo episodio es debido a una cepa nueva (reinfeción exógena) o a una reactivación endógena del mismo bacilo, la definición empleada es la misma que la utilizada por el PPCTB, los CDC y el ISCIII como se referencia en la metodología de los diferentes artículos publicados [46,112,113]. Es cierto que la definición utilizada de recurrencias, que excluye a los pacientes que no han realizado un tratamiento correcto o que su nuevo episodio de TB lo tuvieron antes de haber pasado un año libre de enfermedad, podría haber condicionado también la existencia de tan bajo número de recurrencias. Sin embargo, la

definición es la más adecuada para estudiar recurrencias. Se excluyen con ésta, a los pacientes que no han completado el tratamiento de forma correcta y que por tanto si recaen dentro del mismo año, se considera como una recidiva del mismo episodio y no una recurrencia [47]. Quedan así reducida la posibilidad de que el nuevo episodio sea debido a la misma cepa al haber sido ya curado y estar libre de la enfermedad un mínimo de un año.

La baja tasa de recurrencias podría también ser debida, sobretodo en la cohorte 1995-2005, a la alta mortalidad que existió en el período, como constata el segundo artículo, sobre todo entre pacientes UDI infectados por el VIH [121]. También habrá influido en la existencia de bajas tasas de recurrencia el bajo porcentaje de casos de TB MDR en la ciudad y la efectividad del PPCTB, que cuenta con más de 25 años de experiencia y en el que se viene aplicando la estrategia DOTS desde los años 90, para asegurar la adherencia al tratamiento de la TB en los colectivos más vulnerables.

La comparación de las tasas de recurrencia con la probabilidad de desarrollar un primer episodio de TB en la población general, nos lleva a dar otro dato interesante. Los pacientes que han tenido un episodio de TB tienen entre 13 y 14 veces mayor riesgo que la población general, de repetir uno nuevo incluso pese haber completado el tratamiento de forma correcta, algo ya observado y descrito en otros contextos. Las curvas de Kaplan Meier nos permiten observar cómo el riesgo en la primera cohorte aumentó hasta el 4,4% en los 8 años de seguimiento y que la mayoría de recurrencias en la segunda cohorte, ocurrieron en los primeros años de seguimiento. Este riesgo de recurrencia, por tanto, sería aún mayor cuanto más cerca nos encontramos de haber considerado al paciente como curado de su TB. Por tanto, aparte de los grupos de pacientes más vulnerables de tener una nueva TB, los médicos en su práctica diaria deberían considerar a todo paciente que haya tenido una TB previa, como persona a riesgo de desarrollar un nuevo episodio aunque se haya tratado de forma correcta.

Los términos de recurrencia (Recurrence), recidiva y recaída (Relapse), son utilizados en muchas ocasiones, incluso en diferentes artículos publicados, como sinónimos sin serlo realmente [64,67,94]. Esto hace que se complique aún más la comparación de las tasas de recidiva y recurrencia en diferentes contextos. Esta comparación entre ciudades y/o países se hace aún más difícil si consideramos que no todos los estudios son de base poblacional como los realizados en Barcelona, no todos tienen los mismos criterios de inclusión y exclusión de la población y no todos cuentan con los mismos diseños o metodología. El diseño escogido para la realización de los diferentes trabajos que comprenden la tesis, los estudios de cohortes, son unos de los mejores puesto que consideran el factor tiempo y la dirección del estudio siempre va desde los factores de exposición (causas) hacia el evento a estudiar (efecto), algo ideal para el estudio de factores predictores y para determinar causalidad [122].

7.2 Factores asociados a recurrencia en TB.

Hemos objetivado que ser varón, inmigrante o UDI son factores de riesgo de tener una recurrencia en TB [121]. Estos actores se han observado para la cohorte de pacientes reclutada en los años 1995-1997, cuando los casos de TB en la ciudad de Barcelona predominaban en el colectivo de pacientes UDI y entre infectados por el VIH, antes de la extensión del TARGA y de la implementación de programas de TDO junto a los programas de mantenimiento con metadona [50,71,76, 124-127]. En el segundo período estudiado, las recurrencias se asociaron a estar infectado por el VIH, haber tenido una TB en el pasado y a vivir en el distrito de Ciutat Vella, el distrito con mayor carga de TB y el más desfavorecido socio-económicamente de la ciudad. En este segundo período, con pacientes reclutados en los años 2003-2006, ha coincidido con la llegada de inmigrantes de zonas de alta incidencia de TB a la ciudad. Factores como el ser UDI o inmigrante no se encontraron asociados a recurrencia en este segundo período probablemente debido al éxito de la incorporación del TDO y los programas de mantenimiento con metadona en los años 90 y la incorporación de los agentes de salud a

principios del 2000 al PPCTB para el seguimiento de los inmigrantes y el desarrollo de estudio de contactos [29,30,50,71,128].

La TB se ha asociado siempre a pobreza por lo que no es de sorprender la asociación encontrada entre inmigración y mayor riesgo de recurrencias en TB en una ciudad como Barcelona que ha recibido una inmigración masiva de países de baja renta y de alta carga de TB, sobre todo a partir del año 2000. La mayoría de inmigrantes recién llegados lo son por motivos económicos. La asociación observada entre inmigración y recurrencia, así como el ser UDI, podría explicarse por el stress y las condiciones de vida poco saludables en la que viven estos colectivos. Muchas de estas personas, ya infectadas por *M.tuberculosis*, a su llegada a España, suelen vivir en unas condiciones que empeorarían su estado inmunitario y favorecerían el desarrollo de TB: hacinamiento, malnutrición y el estrés migratorio, serían probablemente el motivo último de su TB y su recurrencia en TB, y no el hecho de ser inmigrante, en sí mismo [13,29,30,71,76,128]. Debido al importante aumento de la población de inmigrantes en la ciudad en la última década (porcentaje que ha aumentado desde el 1,9% hasta el 17,4% en el 2012) [129,130], cabría esperar un aumento en la tasa de recurrencias de TB en los siguientes años. Sin embargo, factores como la incorporación de los Agentes de Salud Comunitaria desde el año 2003 en el PPCTB, que mejoran la adherencia al tratamiento y el estudio de contactos de los casos, o la crisis económica y financiera de los últimos años que está haciendo que muchos inmigrantes ya no quieran emigrar desde su país de origen, tal vez hagan que no exista un aumento de las recurrencias tan importante como cabría esperar. De todas formas, tanto los que trabajan directa como indirectamente en el control de la TB, deberían permanecer alerta a este posible hecho.

Respecto a la infección por el VIH, ésta ha sido previamente asociada a mayor riesgo de recurrencia tanto en países de alta como de baja incidencia de TB como Sudáfrica, China, España, Australia, EEUU, Inglaterra y Gales [43,62,64,90,98,131]. En cuanto al distrito, Ciutat

Vella, es el que tiene unas tasas de TB más altas de la ciudad, y supera los 100 casos por 100.000 habitantes [16,24]. El mayor riesgo de sufrir una recurrencia podría deberse al mayor contacto entre individuos debidos a las condiciones de multitud y hacinamiento de algunos individuos y a las pobres condiciones de vida en este distrito. En lo que refiere al antecedente de haber tenido una TB en el pasado como factor asociado a recurrencia, este factor ha sido identificado previamente en un estudio desarrollado en Sudáfrica pero en el colectivo de pacientes no cumplidores y no entre los que completaron el tratamiento. Además, Sonnenberg et al., describió un mayor riesgo de recurrencia en pacientes VIH que habían tenido un antecedente de TB comparado con los que no la habían tenido nunca [64]. Nuestro contexto, con una incidencia de TB aún menor, ha encontrado una asociación de hasta cinco veces mayor de recurrencia entre los pacientes con una TB anterior lo que hace pensar que probablemente existe un subgrupo de individuos que podría ser diferente desde el punto de vista inmunitario frente a la TB.

En contraste a los factores asociados a una recurrencia en TB, no se ha encontrado que la edad, el consumo excesivo de alcohol, o el tipo de tratamiento sean factores asociados a recurrencia. Estos factores si que han sido descritos como asociados a recurrencia en un reciente estudio realizado en Carolina del Sur (EEUU) [41,50,132]. Tal vez las diferencias se deban a los distintos contextos o a las altas tasas de mortalidad observadas en nuestra cohorte de 1995-1997 o el bajo poder estadístico con tan solo 29 recurrencias. A pesar del largo período de seguimiento, tampoco se encontró a nivel multivariado en ninguna de las cohortes estudiadas una asociación entre recurrencia y tabaquismo, el antecedente de prisión, el tipo de TB o la existencia de cavitación pulmonar en la radiología de tórax. Igualmente, el acceso universal y gratuito a los ARV en España a partir de los años 1996-1997 podría haber influido en la baja frecuencia de recurrencias. A pesar de no haber encontrado asociación entre el tipo de tratamiento y la existencia de recurrencias, esta asociación sí que ha sido descrita en algunos estudios en países de baja y mediana incidencia de TB.

7.3 Recurrencias según TARGA en pacientes con VIH.

El seguimiento poblacional de todos los casos de TB infectados por el VIH en el período 1987-2005, nos ha permitido observar cómo los pacientes que estaban bajo TARGA, tenían menor riesgo de recurrencia en una nueva TB comparado con los que estaban en mono o biterapia o los que estaban sin ningún tipo de tratamiento antiretroviral. Los pacientes que no estaban en tratamiento ARV en el momento de su TB, tuvieron hasta cinco veces mayor riesgo de tener una recurrencia comparado con los que estaban en TARGA.

Se observaron diferencias en las edades entre los diferentes tres grupos, siendo más mayores los que estaban en TARGA probablemente por gozar de una mayor supervivencia comparado con los que no estaban en ARV. Respecto al sexo, los hombres predominaron en los tres grupos probablemente debido a que la fuente de infección predominante en los años 80 y 90 de los pacientes VIH era la inyección de drogas por vía endovenosa, en la que dominaban varones que compartían el uso de jeringuillas. Actualmente una de las vías de contagio del VIH más importantes es la sexual entre hombres del mismo sexo.

Como hemos visto, la infección por el VIH es un factor de riesgo asociado a recurrencia en TB, ya sea en países de alta como de baja incidencia de TB. En los países de África subsahariana se ha observado que el riesgo es incluso mayor entre los que no están en tratamiento con ARV. La alta incidencia de mortalidad en los años 80 y mediados de los 90 en nuestro contexto debido a la falta de tratamientos, hace pensar que las tasas de recurrencia podrían haber sido aún mayores. Sin embargo, resulta difícil hacer comparaciones puesto que existen muy pocos estudios de base poblacional en contexto de baja y mediana incidencia que hayan evaluado la implicación del TARGA en el impacto de las recaídas en TB.

En países con alta incidencia de TB, las recurrencias en TB son elevadas y la reinfección es la causa principal de recurrencia, sobretodo en contextos con alta prevalencia de infección por el VIH. En países con baja carga de incidencia de TB (menos de 20 casos por 100.000 habitantes),

las recurrencias son escasas y se cree que se deben sobre todo a reactivación endógena, incluso entre los pacientes que han completado el tratamiento y se han considerado como curados.

La recurrencia en TB es un problema importante para el control de la TB y muy relacionada con la infección por el VIH. Además de la intensificación de la búsqueda de casos de TB sobretodo en el colectivo de pacientes VIH, la realización del estudio de contactos TB y posterior quimioprofilaxis o TITL, la carga de TB podría disminuirse aún más con la extensión del TARGA a nivel mundial, especialmente en países con alta incidencia de TB y prevalencia de infección por el VIH [133-136].

7.4 Recurrencias: ¿reinfeción exógena o reactivación endógena?

El estudio de base poblacional de la cohorte de pacientes del 2003-2006 encontró una tasa de recurrencia de 341 casos por 100.000 habitantes. El estudio de epidemiología molecular observó que la mitad de las recurrencias se debieron a reactivación endógena y la otra mitad a reinfeción exógena por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* diferente. Aunque el número de recurrencias fue escaso y el estudio de epidemiología molecular pudo realizarse a pocos pacientes, los resultados no dejan de ser sorprendentes.

A partir de estudios realizados en países de baja incidencia de TB en Europa y EEUU, se ha observado que las recurrencias en estos contextos se deben más probablemente a reactivación endógena del bacilo [41,50,132,137]. Así mismo, el porcentaje mayor de recurrencias debidas a reinfeción exógena por una cepa diferente, como el observado en algunos estudios realizados sobre todo en África subsahariana, se encontraría en contextos con alta incidencia de TB [43,64,138]. Es decir, a tasas de TB más bajas, se espera que los casos de recurrencia sean debidos a reactivación endógena, mientras que en contextos de alta carga de TB se espera encontrar altos porcentajes de recurrencia debidos a reinfeción exógena. En este sentido, Wang et al., a partir de la incidencia de TB de cada contexto, proponen una

fórmula para la estimación de recurrencias debidas a reinfección [85]. Así pues, respecto a la cohorte de pacientes del 1995-2005 y teniendo en cuenta que la media de incidencia de TB en la ciudad en dicho período fue de 48,5 casos por 100.000 habitantes, se estima que las recurrencias debidas a reinfección en la ciudad, rondarían el 32%.

Como hemos visto antes, uno de los factores asociados a recurrencia es estar infectado por el VIH. Cabría esperar que la mayoría de las recurrencias en TB después de haber realizado un tratamiento correcto de la TB en los pacientes VIH, se debieran a una reactivación endógena probablemente porque el riesgo de exposición a una nueva cepa en un contexto de baja incidencia de TB, es menor que la probabilidad de sufrir una recidiva. Como comentan Pettit et al., la mayor tasa de reinfección entre pacientes VIH podría estar relacionada con un aumento en la exposición y un consiguiente mayor riesgo de progresión a enfermedad [132]. En nuestro contexto, el tipado solo estuvo disponible para un paciente y alguna cepa no disponible en los otros tres pacientes con VIH. Observamos una reactivación de acuerdo a lo que suele observarse en recurrencias en países de baja incidencia de TB.

Respecto a la mayor asociación de recurrencia con el hecho de vivir en el distrito de Ciutat Vella, en el estudio de epidemiología molecular en la cohorte de pacientes del 2003-2009, los datos microbiológicos estuvieron disponibles en tres de los seis casos de recurrencia, dos fueron reactivaciones y una un caso de reinfección. Aunque el número tan bajo no pueda ser concluyente, de acuerdo a las mayores tasas de TB observadas en el distrito, cabría esperar, por ello, que la mayoría de casos de recurrencia se hubieran debido a una reinfección exógena.

7.5 Tasa de mortalidad y factores asociados

Si bien es cierto que varios estudios han analizado la probabilidad de morir durante el tratamiento de la TB, son pocos los que han estudiado la supervivencia de los pacientes que han completado el tratamiento de la TB para identificar la probabilidad de morir y sus factores asociados. El estudio de supervivencia de la cohorte 1995-2005 realizado sobre pacientes

curados de su TB, observó que casi una cuarta parte de la población de estudio murió en los aproximadamente 8 años que duró el seguimiento [121]. La tasa de mortalidad de la cohorte (3.355 por 100.000) fue muy superior, hasta tres veces, a la esperada en la población general (tasa de mortalidad: 1.147 por 100.000). Incluso la específica para los mayores de 64 años de la cohorte, tasa de 9,285 casos por 100.000, fue también superior, prácticamente el doble, que la de la población general (4.843 casos por 100.000) según datos del informe de salud de Barcelona del año 2000 [139].

Las altas tasas de mortalidad observada, probablemente sean debidas al alto número de pacientes de la cohorte incluida en el período 1995-1997 que eran UDI y al alto porcentaje de éstos que además estaban infectados por el VIH, ambas asociadas a una altísima mortalidad sobretodo en la década de los 90. Esta altísima mortalidad ha sido evidenciada también en algunos colectivos como el de etnia gitana donde el ser UDI y/o VIH tuvo un gran impacto sobre la supervivencia [140]. De forma similar, publicaciones de EEUU, Holanda o Finlandia han evidenciado la alta probabilidad de morir que tienen los pacientes con TB durante el tratamiento [141,142]. Además, se ha evidenciado que a pesar de haber sido considerado curado de su TB, este podría no reflejar su buen estado a largo plazo, probablemente debido a la discapacidad pulmonar resultado de las secuelas y cicatrices pulmonares de la enfermedad tras el episodio de TB. Es bien conocido que la TB puede producir cambios y lesiones pulmonares crónicas como son bronquiectasias o fibrosis que han mostrado asociarse a peor supervivencia [104].

El aumento de la probabilidad de morir se debería no a la TB, *per se* ya curada, sino a factores individuales. Así pues, factores como el abuso de alcohol, el ser UDI infectado por el VIH o al edad observamos que se asociaban a un mayor riesgo de morir, a pesar de haber completado el tratamiento de la TB de forma correcta [98,100,112,138,143,144]. Muchas veces estos factores se asocian a las condiciones de vida muy precarias en las que viven estas personas.

Estos factores de riesgo los podríamos catalogar como modificables, puesto que se podría garantizar unas mejores condiciones de vida para estas personas así como una buena adherencia al TARGA entre los pacientes UDI. La expansión del uso del TARGA ha demostrado una mejora evidente en la supervivencia de los pacientes con TB infectados por el VIH. El uso del TARGA, ampliamente extendido en países ricos, está cada vez más extendido en PBR, aunque todavía ausente en muchas áreas rurales y remotas [133,135,136]. En España, está disponible de forma universal y gratuita desde el año 1996. Tal vez por ello observamos que ser VIH no UDI, no se asociaba a mayor mortalidad ya que además la adherencia al TARGA en este colectivo probablemente sea mayor que la adherencia que tienen de la población de UDIs.

La edad no sería un factor modificable o sobre el que pudiéramos intervenir directamente pero si sobre el que podrían tenerse en cuenta una serie de consideraciones. Por ejemplo, pacientes mayores suelen sufrir los mayores retrasos diagnósticos en TB dadas las diferentes manifestaciones clínicas que presentan y a la asociación muchas veces con otra patología crónica [36,102,104]. El retraso diagnóstico probablemente debido a la comorbilidad asociada y el peor estado inmunitario de la población mayor se han sugerido como posibles explicaciones de su mayor mortalidad [145,146].

Al igual que el ser VIH positivo pero no UDI no se asociaba, tampoco se observó que el tener otro episodio previo de TB o tener una radiografía de tórax no cavitada, se asociaran a una mayor mortalidad. Sin embargo, el tener una radiografía de tórax cavitada, aunque no llegó a ser significativo, mostró una tendencia a ser protector frente a mortalidad ($p=0,056$). Esto probablemente sea debido a la bien conocida asociación que existe entre el hecho de presentar una cavidad en la radiografía de tórax y el disponer de un buen estado inmunitario. El tipo de TB mostró una alta correlación con la imagen radiológica, por lo que se excluyó del modelo final.

Pocos estudios han evaluado la influencia sobre la mortalidad que puede tener el hecho de haber tenido una recurrencia en TB. Encontramos que la recurrencia en TB entre pacientes que habían completado el tratamiento no se asociaba a mayor riesgo de mortalidad. Esto ya se había observado en zonas de baja incidencia de TB como EEUU, aunque no en países de alta incidencia como Uzbekistán [49, 147-149]. Estas diferencias podrían ser debidas en parte a las diferencias empleadas entre recurrencia y recidiva. Como se discute en los artículos publicados, en nuestro estudio, la falta de asociación entre recurrencia y mortalidad, podría ser debida al alto porcentaje (sobre el 80%) de casos recurrentes que realizaron el tratamiento de su segundo episodio de TB de forma correcta.

Respecto a la TB MDR, al contrario de lo observado en EEUU, algunos países europeos, Méjico o en Azerbaiyán, no encontramos en nuestro estudio ninguna asociación entre TB MDR y mortalidad, tal vez porque nuestra población de estudio la conformaban pacientes que habían completado el tratamiento de la TB [69,141,142, 150-156]. La prevalencia de TB MDR en Barcelona es baja en parte debido al uso universal de tratamientos con dosis fijas combinadas y la realización de tratamiento en TDO en poblaciones vulnerables [72]. El TDO se asoció con un mayor riesgo de muerte, pero ello es debido a que se indica en las poblaciones más frágiles (HIV, UDIs, Alcohólicos,...) y con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, por lo que se consideró como un factor de confusión y no se incluyó en los diferentes análisis multivariados [157].

A pesar de la evidente asociación entre el fumar y el riesgo de muerte, nuestro estudio no evidenció ninguna relación entre mortalidad y tabaquismo (HR: 1.1 (CI 0.8-1.4). Si bien es cierto que no se diseñó para ello, tal vez no se haya observado además porque los efectos del tabaquismo se observan tras largos períodos de seguimiento y la mediana de seguimiento de nuestro estudio fue de ocho años, suficiente para observar recurrencia y mortalidad aunque tal vez escaso para observar los efectos nocivos del tabaco [158-164]. Tampoco se encontró

asociación entre el hecho de ser inmigrante y la mortalidad, aunque algunos de los extranjeros más enfermos pudieran haber vuelto a su país de origen y que el estado final no se hubiera recogido para algunos casos. Esta posibilidad se cree escasamente probable puesto que el perfil de población inmigrante es personal joven y con escasas patologías de base.

7.6 Fortalezas y limitaciones

Una de las principales limitaciones de las poblaciones estudiadas es que no tienen los mismos criterios de selección. La cohorte incluida en el período 1995-1997, era de pacientes con TB diagnosticada por cultivo y de la que se disponía de antibiograma realizado. En la cohorte incluida en el período 2003-2006, no era requisito indispensable el tener el antibiograma realizado aunque sí el diagnóstico realizado por cultivo. Sin embargo, el impacto de esta diferencia de criterios probablemente haya sido menor de lo que cabría esperar. Se escogió estudiar la cohorte 1995-1997 por disponerse de antibiograma de prácticamente todos los casos por haberse realizado en el citado período un estudio de resistencias a antituberculosos en la ciudad de Barcelona.

Otro colectivo de pacientes que podría haber sido infra representado en el estudio son los niños puesto que en muchas ocasiones el diagnóstico de TB en éstos se realiza sin tener una muestra ni cultivo de *Mycobacterium* disponible. Un aspecto positivo, pues, es que se contó con la definición más fiable de caso de TB que se puede disponer, aunque los resultados solo puedan ser extrapolables a los casos con cultivo y antibiograma realizado.

Entre los pacientes excluidos del estudio, había una alta proporción de casos que estaban en prisión. Probablemente esté relacionado con la escasa disponibilidad de antibiograma que podía existir en esta población o a la existencia de una red de laboratorios diferente. En estas circunstancias, nuestros resultados podrían estar infraestimando la asociación entre factores

de riesgo y recurrencia puesto que los pacientes en prisión suelen ser varones con varios factores de riesgo para TB. De todas formas en cualquier estudio siempre es mejor que los resultados puedan infraestimar la asociación como podría ser este caso, que no que la sobrestimen [122].

Un aspecto limitante puede haber sido el escaso número de recurrencias observados. Puesto que se consultaron los registros de TB de la ciudad de Barcelona y el de Catalunya, el número de recurrencias podría haber sido infraestimado tan solo en los casos que hubieran emigrado durante el período del estudio y tenido una nueva TB fuera de Catalunya. Sin embargo, cuando analizamos las características de los que emigraron respecto a los que no, no existían diferencias entre grupos.

En lo que respecta a las pérdidas de seguimiento, aspecto siempre capital en cualquier estudio de cohortes, la proporción de pérdidas de seguimiento ha sido muy escasa, llegando a ser tan solo del 2,8% en el período 1995-2005 y 2,4% en el período 2003-2009. Este bajo porcentaje es el resultado de una búsqueda individualizada y activa de cada paciente en los diferentes registros. Sin embargo, comparamos los pacientes perdidos en el seguimiento con los incluidos y entre los que se perdieron había mayor proporción de inmigrantes y residentes en Ciutat Vella. Éstos pacientes podrían estar infrarrepresentados y podrían haber sesgado algo nuestros resultados finales.

Otra limitación del estudio fue el no poder realizar las técnicas de genotipado con las recurrencias del período 1995-2005 puesto que en la mayoría de casos faltaba una de las dos cepas y por tanto no pudo determinarse si las recurrencias eran debidas a reactivación endógena del mismo bacilo o reinfección exógena por otra cepa de *M.tuberculosis* diferente.

En el período 2003-2006 tampoco se pudo disponer de ambas cepas hasta en más del 50% de los casos, siendo el tipado de cepas de los seis casos por tanto, poco concluyente. Sin embargo, existen muy pocos estudios en contextos de mediana incidencia de TB que sean

estudios epidemiológicos de base poblacional como estos, realizados sobre tan alto número de casos de TB con tratamiento completado correctamente. Respecto al riesgo de la existencia de un sesgo por haber considerado como una reinfección a una recurrencia por la misma cepa que el primer episodio, creemos que la probabilidad es muy baja debido a la heterogeneidad de las cadenas que circulan en la comunidad.

En los diferentes estudios, al igual que a nivel de PPCTB, se ha asumido que los casos que han completado el tratamiento de forma correcta los meses indicados, son pacientes curados de su TB puesto que las muestras de esputo para cultivo son muy difíciles de obtener en estos casos. Consideramos así que haber completado el tratamiento es una muy buena aproximación de curación de la TB.

Finalmente y tal como se desprende en muchos estudios epidemiológicos en pacientes infectados por el VIH que no disponen de variables como el tipo de tratamiento ARV o los niveles de Linfocitos T CD4, el estar infectado por el VIH podría haber actuado como factor confusor. Pacientes bajo TARGA correctamente realizado disponen de niveles de CD4 correctos y cargas virales bajas o indetectables.

Como consideraciones finales me gustaría dejar esbozadas un par de reflexiones más generales. Los países de alta renta deberían potenciar la cooperación internacional como una forma de disminuir la TB en países de alta incidencia de TB. Con ello se conseguiría además, que los inmigrantes que reciben estos países tengan menos TB e ITL y por tanto mejorar el control de esta enfermedad que no conoce de fronteras y que tanto impacto ha tenido, tiene y puede llegar a tener para la humanidad.

Actualmente, los casos de TB en algunos países del este de Europa o/y ex repúblicas soviéticas se asocian a población UDI o/y VIH sin tratamiento como fue el caso de Barcelona en los años

90. Sobre éstos podrían aplicarse de una forma especial los resultados comentados y tener en cuenta las conclusiones y recomendaciones que se desprenden de esta tesis.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

El análisis de las diferentes cohortes de pacientes ya publicados y presentados en esta tesis doctoral y a partir de las hipótesis y objetivos planteados, nos permite extraer las siguientes conclusiones:

1. La incidencia de recurrencias en TB observada en la ciudad de Barcelona en el período 1995-2005 (530 casos por 100.000 personas-año) es baja y las observadas en el, período 2003-2009 fueron más bajas todavía (341 casos por 100.000 personas-año). Esto se justifica porque los pacientes incluidos con el criterio de tratamiento completado estarían realmente curados y porque la probabilidad de infección ha disminuido con el paso del tiempo al disminuir la incidencia de TB en la ciudad.
2. Los colectivos de pacientes que tuvieron una mayor probabilidad de recurrencia fueron los varones, los inmigrantes y los UDI en el período 1995-2005, lo que comportó un impacto negativo para el control de la enfermedad. Los pacientes que vivían en el distrito de mayor incidencia de TB de la ciudad (Ciutat Vella), los pacientes infectados por el VIH y los que habían tenido una TB previa, también tienen un mayor riesgo de tener una recurrencia en TB según lo observado en el segundo período estudiado (2003-2009). La mayoría de las recurrencias ocurrieron en los tres primeros años tras acabar el tratamiento.
3. Un paciente con TB, a pesar de haber completado el tratamiento y de haber sido considerado como curado de su enfermedad, tiene una mayor probabilidad de

tener una recurrencia en TB comparado con el riesgo que tiene la población general de tener un primer episodio.

4. Los pacientes infectados por el VIH que están en tratamiento antiretroviral de gran actividad, tienen un menor riesgo de recurrencia comparado con los pacientes sin tratamiento o en mono o biterapia con antiretrovirales.

5. Las recurrencias en TB se debieron en la mitad de los casos a reinfección exógena por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* diferente y en la otra mitad de los casos se debieron a una reactivación endógena del bacilo pese a haber completado el tratamiento de forma correcta.

6. La tasa de mortalidad hallada en la población de pacientes con TB con tratamiento completado, es mayor que la mortalidad de la población general. Factores como el consumo excesivo de alcohol, tener a partir de 41 años de edad y ser un UDI infectado por el VIH, están asociados a un mayor riesgo de muerte a pesar de haber completado el tratamiento de forma correcta. Esto se debe a la existencia de comorbilidades, las condiciones de vida y el estado de depresión inmunitaria que se le asocia. El haber tenido un episodio de recurrencia o el tener una TB MDR no se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad cuando el primer episodio de TB se trató de forma correcta.

9. RECOMENDACIONES

9. RECOMENDACIONES

A partir de las hipótesis y objetivos, los resultados obtenidos y las conclusiones que se derivan de ellos, de esta tesis pueden desprenderse las siguientes recomendaciones o aplicaciones prácticas.

1. La baja incidencia hallada en recurrencias en TB en la ciudad de Barcelona se debe en gran parte a la existencia de un PPCTB que funciona de una forma eficiente desde hace años por lo que se recomendaría seguir la línea iniciada en 1987. La adaptación del programa de TB a las necesidades cambiantes de la población en cada época ha sido fundamental para llevar a cabo un buen control de a enfermedad, y por ende, de sus recurrencias. Se recomendaría seguir apostando por el mismo modelo de programa. Más aún, creo firmemente que se debería extender la experiencia de la incorporación de enfermeras de salud pública, agentes de salud comunitaria, Unidades de TB con la figura del gestor de casos, piezas clave del programa de TB de Barcelona, a otras grandes ciudades cosmopolitas para mejorar el control de la enfermedad y seguir implementando la estrategia del TDO para tratar los casos de TB, MDR o no, en los colectivos más vulnerables y susceptibles de padecer TB.
2. El riesgo de tener una recurrencia en TB es mucho mayor en ciertos colectivos de población más vulnerable como los inmigrantes, los UDI, los infectados por el VIH, los residentes en Ciutat Vella o los que ya han tenido un episodio de TB previamente. Además, las recurrencias ocurrieron en los primeros años tras haber completado el tratamiento pese haber sido curados. Se recomendaría a

médicos y sanitarios que sospechen siempre TB ante cualquiera de estos colectivos. Sería recomendable que estos colectivos tuvieran un seguimiento y control estricto incluso tras haber sido tratados y curados de su TB. La incorporación de TDO en los programas de mantenimiento con metadona para los UDI, la extensión del TARGA para los infectados por el VIH, la existencia de ASC trabajando integrados en el PPCTB han sido avances importantes en esta dirección.

3. Puesto que un paciente que ha tenido TB tiene mayor riesgo de desarrollar un nuevo episodio (recurrencia) que no la población general de tener un primer episodio, se recomienda que los médicos consideraran el hecho de haber tenido una TB en el pasado como un factor de riesgo de desarrollar una nueva TB a pesar de haber sido curado y tratado correctamente. Por tanto, se recomienda a los clínicos que sospechen la existencia de la enfermedad ante todo paciente con síntomas sugestivos, que explique un cuadro clínico compatible y que tenga antecedentes de haber tenido TB. Esto ayudaría sin duda a reducir el retraso diagnóstico derivado del sistema sanitario, reducir la transmisión de la enfermedad y por tanto mejorar su control.
4. El TARGA, además de mejorar la supervivencia y disminuir las resistencias de los pacientes infectados por el VIH, disminuye el riesgo de tener una recurrencia de tuberculosis comparado con los pacientes que están en mono o biterapia con ARV. Además, ante cualquier caso de TB en este colectivo nos llevará a recomendar la realización del estudio de contactos y a realizar la quimioprolaxis antituberculosa, especialmente si son VIH positivos infectados por *M.tuberculosis*.

5. Las recurrencias en TB se debieron en la mitad de los casos a reinfección exógena por una cepa de *M.tuberculosis* diferente y en la otra mitad de los casos se debieron a una reactivación endógena del bacilo pese a haber completado el tratamiento de forma correcta. Diferenciar entre ambas puede tener implicaciones importantes a nivel del PPCTB por lo que se recomienda incorporar las técnicas de tipado molecular (RFLP y especialmente MIRU por la rapidez con la que se pueden conocer los resultados) como parte del estudio microbiológico de cada caso de TB.
6. Debido al importante aumento de la inmigración en la ciudad de Barcelona durante la década del 2000 (porcentaje que ha aumentado desde el 1,9% en 1996 al 17,4% en 2012) podría esperarse un aumento en las tasas de recurrencia en TB en los siguientes años, especialmente en este colectivo. Como hemos visto, la mala nutrición, el hacinamiento o el estrés migratorio al igual que las enfermedades de base descritas, serían probablemente el motivo último por el que se da una recurrencia en TB, no el hecho de ser inmigrante, ser UDI o vivir en Ciutat Vella en sí mismo. Por ello recomendaríamos a todos los que trabajan desde los PPCTB, permanecer en máxima. Sería recomendable la realización de actividades de prevención y de promoción de la salud sobre estos colectivos, desde la atención primaria o desde los diferentes organismos de Salud Pública.
7. La tasa de mortalidad hallada en la población de pacientes con TB curada es mayor que la mortalidad de la población general. Probablemente la TB es un marcador subrogado que identifica colectivos de población más frágil. Factores como el consumo excesivo de alcohol, tener a partir de 41 años de edad y ser un UDI infectado por el VIH, están asociados a un mayor riesgo de morir a pesar de haber completado el tratamiento de forma correcta. La edad no es un factor

modificable sobre el que pudiéramos intervenir directamente pero si sobre el retraso diagnóstico que suelen tener asociado las personas mayores. Debido a la existencia de unas variadas manifestaciones clínicas que presentan y a la asociación muchas veces con otra patología crónica, se recomienda sospechar TB en todo paciente mayor con clínica compatible, especialmente si han tenido TB en el pasado. Al igual que lo comentado para las recurrencias, se recomienda mantener a toda la población de pacientes infectados por el VIH en TARGA y realizarles el cribado y tratamiento para ITL. En el caso de pacientes UDI, se recomienda aprovechar los programas de deshabituación a drogas para realizar el TDO, el estudio de contactos y el TITL.

8. Se recomendaría utilizar cada vez con mayor criterio y diferenciar bien entre los conceptos de reactivación y reinfección, recidiva, recurrencia, al hablar de un nuevo episodio de TB puesto que aportan información y tiene unas implicaciones muy diferentes unas de otras.
9. Tras haber observado la relación que existe entre la TB, su recurrencia y variables asociadas a mayor riesgo de infección por *M.tuberculosis* y depresión del sistema inmunitario, se recomendaría el diagnóstico y TITL en todo paciente infectado que esté o vaya a estar en tratamiento inmunosupresor como anti-TNFs, corticoterapia, quimioterápicos, ya sea por someterse a tratamiento de enfermedades crónicas o trasplantes. Recomendamos a cualquier especialista que indique estos tratamientos, que aparte de tener siempre presente la TB, piense en diagnosticar y tratar además, la ITL.
10. Por último, en la situación actual de crisis económica y financiera en la que vivimos inmersos, y tras haber comentado ya la estrecha relación que existe entre TB y pobreza, recomendaríamos permanecer más atentos que nunca a un

posible rebrote de la enfermedad y sus recurrencias en un futuro por lo que deberían garantizarse en todo momento unos mínimos recursos económicos y humanos a los diferentes PPCTB.

10. REFERENCIAS

10. REFERENCIAS

1. Estado de la población mundial 2011. 7 mil millones de personas. Su mundo, sus posibilidades. UNFPA 2011. Disponible en: http://foweb.unfpa.org/SWP2011/reports/SP-SWOP2011_Final.pdf
2. World population prospects, the 2010 revision. United Nations, Department of Economic and social affairs. Population Division, population estimates and projections Section. Disponible en: http://esa.un.org/unpd/wup/pdf/WUP2011_Highlights.pdf
- 3 Veron J. La moitié de la population mondiale vit en ville. Population and Société. Institut national d'études démographiques. Num 435, Juin 2007. Disponible en: http://www.ined.fr/fichier/t_publication/1300/publi_pdf1_435.pdf
- 4 Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García Rodríguez JA, Piedrola-Angulo G. Microbiología y Parasitología Médica. Ed. Salvat. 2ª Edición.
- 5 Tuberculosis, Centro de Prensa. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/index.html>
- 6 Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. Am Rev Tuberc 1954;69:724-32
- 7 Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc 1975;50:90-106
- 8 World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2011. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 9 Rider HL. Epidemiologic basis for Tuberculosis Control. International Union against tuberculosis and lung diseases, 1999. Disponible en: http://www.tbrieder.org/publications/books_spanish/epidemiology_sp.pdf
- 10 Guia de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Guías de Práctica Clínica del SNS. Ministerios de Sanidad, Política Social e Igualdad. Edición 2010. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_tuberculosis_resumida.pdf
- 11 van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969. Bull Int Union Tuberc 1975;50:107-21
- 12 European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) and WHO. Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe, 2012. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
- 13 Caylà JA, Millet JP, García de Olalla P, Martín V, Nelson J, Orcau A. The current status of tuberculosis in the World: the influence of poverty, prisons, HIV, immigration and control programmes. In: The Art & Science of Tuberculosis Vaccine Development. Nor NM, Acosta A, Sarmiento ME, Editors. Oxford University press. Malaysia. 2010. Chapter 2:15-29.

- 14 Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677-86
- 15 Millet JP, Moreno A, Fina L, Del Baño L, Orcau A, de Olalla PG, Caylà JA. Factors that influence current tuberculosis epidemiology. *Eur Spine J*. 2012 May 8. [Epub ahead of print].
- 16 Tuberculosis. Informe anual 2010 situació epidemiològica i tendència de la endèmia tuberculosa a Catalunya. Generalitat de Catalunya 2011. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Tuberculosis/documents/arxius/inf2010tuber.pdf
- 17 Rodrigo T, Caylà JA Efectividad de los programas de control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:375-7.
- 18 Alcaide J, López MM, Plasència E, Simon P, Gómez P. Situación epidemiológica y tendencia de la endemia tuberculosa en Cataluña. Memoria 2003. Generalitat de Catalunya; 2004. Disponible en: <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/tuber2003es.pdf>
- 19 Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-50.
- 20 Epidemic update. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Disponible en: http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_Chap2_em.pdf.
- 21 Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*, 2003;163:1009–1021.
- 22 Català L, Millet JP, Reyes J, Álamo-Junquera D, Casals M, et al. Supervivencia en pacientes tuberculosos infectados por el VIH: evolución de la pandemia e impacto de los antirretrovirales. *AIDS Cyber Journal*. 2011.
- 23 Orcau À, Caylà JA, Martínez JA. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; Suppl (29) 1:2-7
- 24 La tuberculosi a Barcelona. Informe 2010. Disponible en: http://www.aspb.es/quefem/docs/Tuberculosis_2010.pdf
- 25 Santin-Cerezales M, Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; Suppl (29) 1:20-25.
- 26 Santin-Cerezales M, Domínguez Benitez J. Diagnosis of tuberculosis infection using IGRAS. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; Suppl (29) 1:26-33.
- 27 Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med* 2011;9:127. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/896>.

28 Bothamley GH, Kruijshaar ME, Kunst H, Woltmann G, Cotton M, Saralaya D, Woodhead MA, Watson JP, Chapman AL. Tuberculosis in UK cities: workload and effectiveness of tuberculosis control programmes. *BMC Public Health* 2011;11:896. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/127>.

29 Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Rius C, Caylà JA. Improving contact tracing in tuberculosis effectiveness of community health workers in a city with massive recent immigration. *BMC Public Health* 2012;12:158.

30 Vallés X, Sanches F, Panella H, García de Olalla P, Jansà JM, Caylà JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *MedClin (Barc)* 2002;118:376-8.

31 Martín V, Guerra JM, Caylà JA, Rodríguez JC, Blanco MD, Alcoba M. Incidence of tuberculosis and the importance of treatment of latent tuberculosis infection in a Spanish prison population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:926-932.

32 Organización Panamericana de la Salud. Guía para el control de la tuberculosis en poblaciones privadas de libertad de América Latina y el Caribe. Washington DC: OPS, 2008.

33 Martín V, González P, Caylà JA, Mirabent J, Cañellas J, Pina JM, et al. Case-finding of pulmonary tuberculosis on admission to a penitentiary centre. *Tubercle and Lung Disease* 1994;74:49-53.

34 WHO. Literature Review on TB Control in Prisons. Disponible en: http://www.who.int/tb/challenges/prisons/tb_in_prisons_lit_review_10feb08.pdf.

35 Martín V, Guerra JM, Caylà JA, Rodríguez JC, Blanco MD, and Alcoba M. Incidence of tuberculosis and treatment of latent tuberculosis infection in a Spanish prison population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:926-32.

36 Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:458-64.

37 Gross Domestic Product. Wikipedia. The free encyclopedia. Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Gross_domestic_product

38 Tuberculosis in the UK. Report on tuberculosis surveillance in the UK 2010. Health Protection Agency.

39 Coll P, Guerrero RA, Busquets E, Caylà JA, and Prats G. Predictors of tuberculosis transmission in prisons: an analysis using conventional and molecular methods. *AIDS* 2000;14:525-35.

40 Dye C, Watt CJ, Bleed DM, et al. Evolution of tuberculosis Control and Prospects for reducing Tuberculosis Incidence, Prevalence and Deaths Globally. *JAMA* 2005;293:2767-75.

41 Selasie AW, Pozsik C. Why Pulmonary Tuberculosis Recurs: A Population-based epidemiological study. *Ann Epidemiol* 2005;15:519-25.

- 42 Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:828-37.
- 43 Mallory KF, Churchyard GJ, Kleinchmidt I, De Cock KM, Corbett EL. The impact of HIV infection on recurrence in South African gold miners. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:455-62.
- 44 Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2002;20:66-77.
- 45 Villalbí JR, Galdós-Tangüís H, Caylà JA, et al. Tuberculosis infection and disease among schoolchildren: the influence of the HIV epidemic and of other factors. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:112-7.
- 46 Veen L, Raviglione M, Rieder HL, et al.. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Respir J* 1998;12:505-510.
- 47 *A Dictionary of Epidemiology*. Editor: Miquel Porta. Oxford University Press 2008. 5th Edition.
- 48 Centers for Disease Control and Prevention. Patients with recurrent tuberculosis. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982;30:645-7.
- 49 Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, et al. Tuberculosis Recurrence and Mortality after Successful Treatment: Impact of Drug Resistance. *PloS Med* 2006;3:1836-43.
- 50 Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ* 2008;336:484-7.
- 51 Yew WW, Leung CC. Are some people no safer after successful treatment of tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1324-5.
- 52 García de Olalla P, Caylà JA, Milá C, et al. Tuberculosis screening among immigrants holding a hunger strike in churches. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:S412-6.
- 53 Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, Riley LW. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997; 111:1162-7.
- 54 CDC. Tuberculosis Case Definition 1996. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/print/tuberculosis_current.htm
- 55 Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la red nacional de vigilancia epidemiológica. ISCIII 2003. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/procedimientos/modificacion-protocolo-TBC.pdf>
- 56 van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993;31:406-409.

- 57 Pfyffer GE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Mycobacterium: general characteristics, isolation, and staining procedures. Manual of clinical microbiology, 8th ed. Washington DC: ASM Press; 2003.p. 532-560.
- 58 Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA et al. Factors associated with differences between conventional contact tracing and molecular epidemiology in study of tuberculosis transmission and analysis in the city of Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol* 2009;47:198-204
- 59 Free M, Huong NT, Duong BD, et al. Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:392-7.
- 60 Zignol M, Wright A, Jaramillo E, et al. Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. *Clin Infect Dis* 2007; 44:61-4.
- 61 United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2009) Trends in International Migrant Stock: The 2008 Revision (United Nations database, POP/DB/MIG/Stock/Rev.2008)
- 62 Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada – Relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1360-6.
- 63 Chang KC, Leung CC, Yew WW, et al. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1040-2.
- 64 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of TB after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358:1687-93.
- 65 Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1 infected individuals: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:1470-74.
- 66 El Sahly HM, Wright JA, Soini H, Bui TT, Williams-Bouyer N, Escalante P, Musser JM, Graviss EA. Recurrent tuberculosis in Houston, Texas: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:333-40.
- 67 Chiang CY, Riley LW. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5:629-36.
- 68 De Boer AS, Borgdorff MW, Vynnycky E, Sebek MM, van Soolingen D. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis in a low-incidence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:145-52.
- 69 Chan ED, Iseman MD. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:587-595
- 70 Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, Riley LW. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997; 111:1162-7.
- 71 Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, Eusuff SI, Sadacharam K, Narayanan PR. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:556-61.

- 72 Martín N, Alcaide F, Coll P, González J, Manterola JM, Salvadó M y Caylà JA. Farmacoresistencia de Mycobacterium tuberculosis. Estudio multicéntrico en la ciudad de Barcelona. *Med clin (Barc)* 2000;115:493-98.
- 73 Bandera A, Gori A, Catozzi L, Esposti AD, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001;39:2213-18.
- 74 World Health Organization, The Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. 2007;WHO/HTM/TB/2007.390:21-23
- 75 Jolobe O. Potential risk factors for recurrence of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2011;66:731.
- 76 Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 3:S201-7
- 77 Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:2615-22
- 78 García de Olalla P, Martínez-González MA, Caylà JA, Jansà JM, Iglesias B, Guerrero R, Marco A, Gatell JM, Ocaña I; Barcelona AIDS-TB Study Group. Influence of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on the natural history of extra-pulmonary tuberculosis in HIV patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:1051-7
- 79 Leonard MK, Larsen N, Drechsler H et al (2002) Increased survival of persons with tuberculosis and HIV infection, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 34:1002–7
- 80 Racil H, Ben Amar J, Mami M, Chabbou A. Predictive factors for recurrence of pulmonary tuberculosis in Tunisia: a retrospective study. *Rev Mal Respir* 2012;29:412-8.
- 81 van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Eng J Med* 1999;341:1174-9.
- 82 Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of Reinfection Tuberculosis after Successful Treatment Is Higher than Rate of New Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1330-5.
- 83 Stead WW, Bates JH. Recurrent tuberculosis due to exogenous reinfection. *N Engl J Med* 2000; 342:1050.
- 84 Warren RM, Victor TC, Streicher EM. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. *Am J Crit Care Med* 2004; 169:610-14
- 85 Wang JY, Lee LN, Lai HC, et al. Prediction of the tuberculosis reinfection proportion from the local incidence. *J Infect Dis* 2007;196:281-8.

- 86 Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodriguez JC, Afonso O, Martin C, 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.
- 87 García de Viedma D, Marín M, Hernangómez S, Díaz M, Ruiz-serrano MJ, Alcalá L et al. Tuberculosis recurrences. Reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Intern Med* 2002;162:1873-79.
- 88 Cacho J, Pérez Meixeira A, Cano I, et al. Recurrent tuberculosis from 1992 to 2004 in a metropolitan area. *Eur Respir J* 2007;30:333-7.
- 89 Millet JP, Orcau A, Garcia de Olalla P, Casals M, Rius C, Caylà JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:799-804.
- 90 Shen G, Xue Z, Shen X, Sun B, Gui X, Shen M et al. Recurrent tuberculosis and exogenous reinfection, Shanghai, China. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1176-8.
- 91 Behr MA. Tuberculosis due to multiple strains: a concern for the patient? A concern for tuberculosis control? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:554-5.
- 92 Lan NTN, Lien HTK, Tung LB, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype and Risk for Treatment Failure and relapse, Vietnam. *EID* 2003;9:1633-5.
- 93 Caylà JA, Orcau A. Estudio de contactos en el siglo XXI: se precisan innovaciones. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:494-5.
- 94 Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet infect Dis* 2003;3:282-7.
- 95 Grupo de trabajo de los Talleres de la Unidad de Investigación de Tuberculosis de Barcelona de los años 2001 y 2002. Documento consenso sobre las tuberculosis importadas. *MedClin (Barc)* 2003; 121:549-62. Disponible en: <http://www.aspb.es/uitb/docs/DocConstBimport.pdf>
- 96 Brewer TF, Heymann SJ. To control and beyond: moving towards eliminating the global tuberculosis threat. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:822-5.
- 97 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367: 1747-57.
- 98 Walpola HC, Siskind V, Patel AM, Konstantinos A, Derhy P. Tuberculosis-related deaths in Queensland, Australia, 1989-1998: characteristics and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 742-50.
- 99 Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res* 2009;10: 121.
- 100 Lefebvre N, Falzon D. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur Respir J* 2008;31: 1256-1260.

101 Pina JM, Domínguez A, Alcaide J, Alvarez J, Camps N, Díez M, Godoy P, et al. Excess mortality due to tuberculosis and factors associated to death in and annual cohort of patients diagnosed of tuberculosis. *Rev Clin Esp* 2006;206:560-5.

102 Pablos-Méndez A, Sterling TR, Frieden TR. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA* 1996;276:1223-8

103 García-García ML, Ponce-De-León A, García-Sancho MC, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martínez M, et al. Tuberculosis-related deaths within a well-functioning DOTS control program. *Emerg Infect Dis* 2002;8: 1327-33.

104 Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest* 2007;131: 1817-24.

105 Jha UM, Satyanarayana S, Dewan PK, Chadha S, Wares F, et al. Risk factors for treatment default among re-treatment tuberculosis patients in India, 2006. *PLoS One* 2010;25;5):e8873.

106 Fine PEM, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 341:1226-27.

107 Solsona J, Caylà JA, Verdú M, Estrada MP, et al. Molecular and convencional epidemiology of tuberculosis in an inner city district. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:724-31.

108 Ajuntament de Barcelona. Department of Statistics. Characteristics of the population. Census 1996. Disponible en: <http://www.bcn.cat/estadistica/angles/index.htm>

109 IDESCAT. Padró Municipal d'habitants. Xifresoficials, recompte a Barcelona. Disponible: <http://www.idescat.cat/territ/BasicTerr?TC=5&V0=1&V3=863&V4=435&ALLINFO=TRUE&PARENT=1&CTX=B&V1=08019&VOK=Confirmar>

110 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis Case Definition 1996. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/print/tuberculosis_current.htm

111 World Health Organisation 2003. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Geneva: World Health Organisation. WHO/CDS/TB/2003.313.

112 Centers for Disease Control and Prevention. Patients with recurrent tuberculosis. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982;30:645-7.

113 Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis. Instituto de Salud Carlos III 2003. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/procedimientos/modificacion-protocolo-TBC.pdf>.

114 Supply, P., C. Allix, S. Lesjean, M. Cardoso-Oelemann, S. Rusch-Gerdes, E. Willery, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-

number tandem repeat typing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 2006; 44:4498-4510.

115 World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2008; Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. Accessed 16/02, 2011.

116 Gobierno de España. Ministerio de la Presidencia. LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm 298 1999 14/12/1999: Disposiciones generales-Infracciones y sanciones. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-23750>

117 Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. Thorax 2010;65: 310-4.

118 Dobler CC, Marks GB, Simpson SE, et al. Recurrence of tuberculosis at a Sydney chest clinic between 1994 and 2006: reactivation or reinfection? Med J Aust 2008; 4;188:153-5.

119 Dobler CC, Crawford ABH, Jelfs PJ, Gilbert GL, Marks GB. Recurrence of tuberculosis in a low incidence setting. Eur Respir J 2009;33:160-7

120 Català L, Orcau A, García de Olalla P, Millet JP, Rodríguez A, Caylà JA and the TB-HIV working group. Survival in the HAART era in a large cohort of HIV-infected tuberculosis patients. Int J Tuberc Lung Dis 2011 15:263-269.

121 Millet JP, Orcau A, Rius C, Casals M, de Olalla PG, Moreno A, Nelson JL, Caylà JA. Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: a population-based cohort study. PloS One 2011;6:e25315.

122 Muñoz A, Nieto FJ. Cohort studies. Oxford textbook of Public Health, 5th edition. Oxford, UK, Oxford University Press, 2009.

123 Millet JP, Orcau A, Garcia de Olalla P, Rius C, Casals M, Caylà J. Tuberculosis Recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. JECH 2009; 63:799-804.

124 Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989;320:545-50

125 Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. Clin Infect Dis 2009;48:72-82

126 ECDC and Control and European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Prevention and control of infectious diseases among people who inject drugs. Stockholm: ECDC; 2011. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/111012_Guidance_ECDC-EMCDDA.pdf

- 127 World Health Organization. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. WHO, Geneva, Switzerland, 2008. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/tuapr_2009_en.pdf.
- 128 La Salut de la Població Immigrant. Monogràfic a Internet. Agència de Salut Pública de Barcelona, 2008. Disponible en: http://www.aspb.es/quefem/docs/salut_immigrants_BCN.pdf
- 129 Departament d'Estadística del Ajuntament de Barcelona. Disponible en: http://w3.bcn.cat/V01/Serveis/Noticies/V01NoticiesLlistatNoticiesCtl/0,2138,1653_1802_2_1745477799,00.html?bcnAccessible=true&accio=detall&home=HomeBCN
- 130 Instituto Nacional de Estadística. Avance del padrón municipal a 1 de enero de 2011. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np648.pdf>
- 131 Antoine D, French CE, Jones J, et al. Tuberculosis treatment outcome monitoring in England, Wales and Northern Ireland for cases reported in 2001. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:302-7.
- 132 Pettit AC, Kaltenbach LA, Maruri F, Cummins J, Smith TR, Warkentin JV, Griffin MR, Sterling TR. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:906-11.
- 133 Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:2615-22
- 134 Epidemic update. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Disponible en: http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_Chap2_em.pdf.
- 135 Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis HIV Infection–Associated TB in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2009;9:173-84.
- 136 Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, 2007;369:2042–2049.
- 137 Bates JH. Reinfection tuberculosis. How important is it? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:600-1.
- 138 Glynn JR, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *J Infect Dis* 2010;201:704-11.
- 139 Institut Municipal de Salut Pública. La Salut a Barcelona a l'any 2000. Disponible en: <http://www.aspb.es/quefem/docs/SalutBarcelona2000.pdf>.
- 140 Casals M, Pila P, Langohr K, Millet JP, Caylà JA; the Roma Population Working Group. Incidence of infectious diseases and survival among the Roma population: a longitudinal cohort study. *Eur J Public Health* 2012;22:262-6.
- 141 Sterling TR, Zhao Z, Khan A, Chaisson RE, Schluger N, et al. Mortality in a large tuberculosis treatment trial: modifiable and non-modifiable risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10: 542-9.

- 142 Vasankari T, Holmström P, Ollgren J, Liippo K, Kokki M. Risk factors for poor tuberculosis treatment outcome in Finland: a cohort study. *BMC Public Health* 2007;7: 291.
- 143 Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward AC, et al. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax* 2007;62:667-71.
- 144 Caylà JA, García de Olalla P, Galdós-Tangüis H, Vidal R, López-Colomé JL, et al. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. *AIDS* 1996;10:95-100.
- 145 Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clin Infect Dis* 2001;33:1034-39.
- 146 Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify pulmonary tuberculosis? A meta-analytical review. *Chest* 1999;116: 961-964.
- 147 Veen L, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Respir J* 1998;12:505-510.
- 148 Vree M, Huong NT, Duong BD, Sy DN, Van LN, et al. Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:392-7.
- 149 Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:828-37.
- 150 Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Nagelkerke N. Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993-1995. *Eur Respir J* 1998;11: 816-820.
- 151 Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015. Report 2011. Disponible en: http://www.who.int/tb/features_archive/world_tb_day_mdr_report_2011/en/
- 152 Sharma SK, Mohan A. Multidrug-Resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. *Chest* 2006;130:162-272
- 153 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update; WHO. Disponible en: http://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/index.html
- 154 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006;368:1575–1580.
- 155 Franke MF, Appleton SC, Bayona J, Arteaga F, Palacios E, et al. Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 2008;46:1844-51.
- 156 Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS ONE* 2009;4:e5561. 31.

- 157 Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ* 2008;336: 484-7.
- 158 Chiang CY, Slama K, Enarson DA. Associations between tobacco and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:258-62.
- 159 Moreno A, Millet JP, Orcau A, Fina L, del Baño L, Villegas S, Pickett SA, Martín V, Caylà JA. Tabaco y Tuberculosis, una asociación evidente. *Prev Tabaquismo* 2011; 11 (Supl 1).
- 160 Jee SH, Golub JE, Jo J, Park LIS, Ohrr H, Samet JM. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in south korean men and women. *Am J Epidemiol* 2009;170:1478-85
- 161 Gordon S, Rylance J. Where there's smoke... there's tuberculosis. *Thorax* 2009;64: 649-50.
- 162 Alcaide J, Altet MN, Plans P, Parrón I, Folguera L, Saltó E, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:112-116
- 163 Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan. Prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:475-480
- 164 Altet-Gómez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernández del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:430-6.

11. ANEXOS

11.1 ENCUESTA DE TUBERCULOSIS

11.2 TABLAS RESUMEN PUBLICACIONES

<u>Autor , Revista y Año</u>	<u>País/ Incidencia de TB</u>	<u>Muestra- Población</u>	<u>Diseño</u>	<u>Recurren- cias n/N(%)^</u>	<u>Reinfección* n/N(%)</u>	<u>Factor de Riesgo de Recurrencia</u>
Van Rie A. N Engl J Med 1999;341: 1174-9	Ciudad del Cabo (Sudáfrica) Incidencia alta	698	Estudio descriptivo	48/698 (6,8%)	12/16 (75%)	---
Sonnenberg P. Lancet 2001;358 :1687-93.	Gauteng (Sudáfrica) Incidencia alta	326 (mineros)	Cohortes prospectivo	65/326 (20%)	14/39 (36%)	. VIH . Cavidad pulmonar residual . Años trabajados en la mina
Bandera A. J Clin Microbiol 2001;39:2213-8	Italia Incidencia baja	2127	Estudio descriptivo	32/2127 (1,5%)	5/32 (16%)	---
Caminero JA. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 717-20	Islas Canarias (España) Incidencia moderada	962	Estudio descriptivo	23/962 (2,4%)	8/18 (44%)	. Tratamiento no completado
García Viedma D. Arch Intern Med 2002;162: 1873-79	Madrid (España) Incidencia moderada	2567	Estudio descriptivo	172/2567 (6,7%)	14/43 (33%)	---
Jasmer R. Am J Respir Crit Care Med 2004;170: 1360-66	Canadá y EEUU Incidencia baja	1244	Ensayo Clínico	79/1244 (6,3%)	3/75 (4%)	---
Verver S. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:430-5	Ciudad del Cabo (Sudáfrica) Incidencia alta	612	Cohortes retrospectivo	108/612 (18%)	28/68 (41%)	. Episodio previo de TB . Tto no completado.
Shen G. Emerg Infect Dis 2006;12: 1776-78	Shanghai (China) Incidencia alta	5688	Estudio descriptivo	202/5688 (3,5%)	32/52 (62%)	---
Cacho J. Eur Respir J 2007;30:333-337	Madrid (España) Incidencia moderada	645	Estudio descriptivo	20/645 (3,1%)	1/8 (12%)	..Abuso de drogas ..SIDA ..Abuso de alcohol y tabaco ..Cavitación
Charalambous S. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:942-48	Sudáfrica Incidencia alta	609	Cohortes prospectivo	56/609 (9,1%)	11/16 (69%)	. HIV

NC: No constan datos

Tabla 6: resumen de las publicaciones más relevantes sobre recurrencias en tuberculosis y sus factores asociados (I).

<u>Autor, Revista y Año</u>	<u>País/ Incidencia de TB</u>	<u>Muestra-Población</u>	<u>Diseño</u>	<u>Recurrencias n/N(%)[†]</u>	<u>Reinfección* n/N(%)</u>	<u>Factor de Riesgo de Recurrencia</u>
Mallory KF <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2000;4(5):465-62	South Africa	1289	Cohortes prospectivo	11	NC	. VIH . Secuelas pulm. . Resistencia a fármacos
Thomas A <i>Int J Tuber Lung Dis</i> 2005;9(5):566-61	India	534	Cohortes prospectivo (18 meses)	12	NC	. No adherencia . Resistencias a Isoniazida y/o Rifampicina . Tabaco
Chang KC <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2004;170(10):1040-2	Hong Kong	12138	Caso Control Anidado (18 meses)	0.9	NC	. Cavitación . Tratamiento 3veces/semana
Anbesa W <i>Ann Epidemiol</i> 2005;15:519-25	South Carolina EUA	15464	Caso Control	2.9	NC	. Alcohol . No Adherencia . Edad >65
El Sahly HM <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2004;8(3):333-40	Houston Texas, EUA	100	Caso – Control	NC	24-31	. Resistencia en segundo episodio . Resistencia en primer episodio
Millet JP. <i>J Epidemiol Community Health</i> 2009; 63:799-804	Barcelona (Spain) Incidencia moderada	681	Cohorte retrospectiva	29/681 (4,2%)	--	. Inmigración . Varón . UDI
Dobler CC. <i>Eur Respir J</i> 2009;33:160-7	Nueva Gales del sur (Australia) Incidencia baja	3731 (mineros)	Cohortes retrospectiva	15/3731 (0,4%)	4/15 (26%)	---
Crofts JP. <i>Thorax</i> 2010;65: 310-4	England and Wales (UK) Incidencia baja	53214	Cohorte retrospectiva	588/53214 (1,1%)	--	. VIH . Asiáticos
Bang D. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2010;14:447-463	Dinamarca Incidencia baja	4154	Cohorte retrospectiva	73/4154 (1,8%)	19/73 (26%)	. Cavitación en reactivación

NC: No constan datos

Tabla 7: resumen de las publicaciones más relevantes sobre recurrencias en tuberculosis y sus factores asociados (y II).

11.3 ARTICULOS



Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients

Juan-Pablo Millet, Angels Orcau, Patricia García de Olalla, Martí Casals, Cristina Rius and Joan A Cayla

J Epidemiol Community Health published online 29 Jan 2009;
doi:10.1136/jech.2008.077560

Updated information and services can be found at:
<http://jech.bmj.com/cgi/content/abstract/jech.2008.077560v1>

These include:

Rapid responses

You can respond to this article at:
<http://jech.bmj.com/cgi/eletter-submit/jech.2008.077560v1>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article

Notes

Online First contains unedited articles in manuscript form that have been peer reviewed and accepted for publication but have not yet appeared in the paper journal (edited, typeset versions may be posted when available prior to final publication). Online First articles are citable and establish publication priority; they are indexed by PubMed from initial publication. Citations to Online First articles must include the digital object identifier (DOIs) and date of initial publication.

To order reprints of this article go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Journal of Epidemiology and Community Health* go to:
<http://journals.bmj.com/subscriptions/>

TUBERCULOSIS RECURRENCE AND ITS ASSOCIATED RISK FACTORS AMONG SUCCESSFULLY TREATED PATIENTS

Juan-Pablo Millet (1,2,3), Àngels Orcau (1), Patricia García de Olalla (1), Martí Casals (1,2), Cristina Rius (1), Joan A. Caylà (1,2).

(1) Epidemiology Service. Public Health Agency of Barcelona. (2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain. (3) Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Corresponding author: Dr. Juan-Pablo Millet. Address: Plaza Lesseps, 1, PC: 08023 Barcelona. Spain. Telephone: 0034 932384545 (Ext 380). Fax: 0034 932182275. E-mail: jmillet@aspb.es, juampablomillet@gmail.com

Àngels Orcau, Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona. Barcelona, Spain.
Patricia García de Olalla, Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona.
Barcelona, Spain.

Martí Casals, Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona. Barcelona, Spain.
Cristina Rius, Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona. Barcelona, Spain.
Joan A. Caylà, Head of Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona.
Barcelona, Spain.

Key Words: Cohort studies, Epidemiology, Recurrence, Risk Factors, Tuberculosis.

Word count: 2,807

ABSTRACT

Background:

Little is known about recurrent tuberculosis (TB) in developed countries. The objective of this study was to determine the probability of TB recurrence and the associated risk factors among cured patients in a city with moderate TB incidence.

Methods:

A population-based retrospective longitudinal study was carried out in Barcelona, Spain. All patients with culture-confirmed TB and drug susceptibility testing were included between 1995 and 1997 and followed until December 2005. We defined recurrence as a new TB event after considered cured and remaining free of the disease for a minimum of one year. Kaplan-Meier and Cox regression were used in the statistical analysis. Hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Results:

Among the 681 patients studied, we observed 29 recurrences (recurrence rate: 0.53/100 person-years of follow-up). The mean of TB incidence in Barcelona from 1995 to 2005 was 36.25 cases per 100,000 inhabitants. The incidence of recurrence was 14.6 times higher in the cohort than the incidence of a first TB episode in the general population. The factors associated with recurrence at bivariate level were: male, immigrant, intravenous drug users (IDU), HIV, smoking, alcohol, prison, and patients with both pulmonary and extrapulmonary TB. At multivariate level, only immigrants (HR= 3.2; CI:1.2-9), IDU (HR= 2.9; CI:1.3-6.4) and male (HR= 4.3; CI:1.3-14.6) were associated.

Conclusion:

Having TB in the past is a risk factor for developing TB. Social policies must be implemented in populations at risk of recurrence, especially in immigrants and IDUs.

INTRODUCTION

In recent years, additional problems in TB control have been observed worldwide: HIV infection, rises in drug resistance, and rises in recurrence particularly in countries with high rates of TB among patients with HIV.[1-12] Apart from the associated morbid-mortality, which is often under-documented, these problems imply introducing longer, more complex treatment regimes, which in turn make adherence more difficult and facilitate the presentation of new episodes and development of drug resistance.[8, 9, 13-15]

In the midst of the AIDS and TB pandemics, the rise in migratory movements and international travel suggest that TB must be considered a global problem. Industrialised countries must reinforce their surveillance and control measures.[7, 10, 16-21] Awareness of the risk factors of recurrent TB would identify the most susceptible populations to focus present and future efforts and interventions of treatment follow-up, TB control strategies, and the application of public health measures.[10, 22]

Although failure to adhere to treatment is a well known risk factor of relapse, recurrence rates, causes, and associated factors have still not been well described, particularly among patients already cured of their first TB episode.[9, 11, 20] Moreover, it is postulated that the risk of suffering a recurrence is higher in certain vulnerable groups and that treatment outcomes may not reflect the long-term status of patients in some high burden TB settings. This has negative impacts for patients and TB control.[7-9, 16, 22-26] Therefore, the aim of the present study was to calculate the probability of TB recurrence and to determine the associated risk factors in the city of Barcelona. This cosmopolitan European city, where the TB incidence has fluctuated between 27-30 cases per 100,000 inhabitants in recent years, has an effective TB prevention and control program.[21, 27]

MATERIAL AND METHODS

Study subjects

A retrospective cohort study was performed on all patients detected by the Barcelona TB Prevention and Control Program (TBPCP) who had initiated treatment between October 1st, 1995 and October 31st, 1997, with TB confirmation and by culture, and performed for the four first-line drugs plus streptomycin drug susceptibility testing (DST) done. All patients were residents of Barcelona city, Spain, the population according to the 1996 census was 1,508,805 inhabitants.[28] The follow-up period lasted until December 31st, 2005.

Definitions

A TB case was defined as a case of TB confirmed by culture and with DST done. Recurrence rather than relapse was used because DNA strain techniques were not available to determine whether recurrences were due to relapse of the same TB episode or reinfection with a new strain. Recurrence was defined as a new clinical and/or microbiological diagnosis of TB in any patient who had correctly completed treatment for their first episode, and who had been free of the disease for at least one year. Otherwise they would have more probability of being a relapse.[29] Patients who had correctly completed their TB treatment were considered as cured, even if there was no microbiological confirmation.

Variables and sources of information

Demographic and clinical data were obtained from the epidemiological questionnaire used by TBPCP. Smear-test and culture results, as well as DST, came from microbiological reports provided by the Barcelona public health laboratories and laboratories of the Penitentiary Institute. Sociodemographic variables for each patient included age, sex, country of birth, place of residence (categorised as 'inner city' or 'other'), and homelessness. Clinical history variables included HIV infection and route of infection (by injected drug use (IDU), sexual or transfusion), diabetes, renal pathology, immunosuppressor treatment, previous TB treatment, alcoholism, smoking status, and prison history. Regarding the TB episode, variables were type of TB, sputum smear-test result, chest X-ray, resistance or multidrug-resistance to first-line drugs (MDR), type of treatment, whether it was completed correctly, and whether it was directly-observed (DOTS).

In order to minimise loss to follow-up and to control for inconsistent information, hospital clinical records, the local census, the Barcelona City mortality registry, Primary Health Care records, and the Barcelona City Drug Information System (SIDB) were consulted. In the data collection and checking process, information from the TB and AIDS registers of the city was compared. Since most of the people who move usually go to other areas of Catalonia, the TB register, and the Mortality Register of our region (Catalonia) served to check for possible recurrence events among patients who had moved away from Barcelona during the follow-up period.

Statistical analysis

General and specific rates of recurrence were calculated for the groups at greatest risk. The TB incidence rate in the city over the cohort recruitment period was compared with the incidence of recurrence. A descriptive analysis of the cohort was conducted which consisted of calculating medians and interquartile ranges (IQR) for the quantitative variables, since none of the quantitative variables had normal distributions. Chi-square tests were carried out for categorical variables, or two-sided Fisher's Exact tests when pertinent. The duration of follow-up was calculated as the interval from the date when TB treatment was initiated until recurrence, death, moved away (transferred), or the end of the study. In calculating density of

recurrence incidence, the denominator was person-years of follow-up (PY). Patients who suffered a recurrence were compared with the rest of the cohort. Kaplan-Meier method was used to construct survival curves at univariate level, with differences between curves assessed with the Log-rank test. A Cox regression was performed at univariate and multivariate levels, introducing the variables which either showed an association (with a p-value < 0.05) at univariate level, or had epidemiological interest such as age and country of birth. A forward inclusion approach was used. Hazard Ratios (HR) were used as the measure of association, and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated. The likelihood ratio test was used to confirm that variables complied with the proportional risk hypothesis. Statistical analyses were conducted using the statistical packages SPSS 13.0, and Egret 2.0.3.

RESULTS

Description of the cohort

Of the 1,865 TB cases diagnosed during the inclusion period, 999 cases formed part of the cohort to be followed-up (figure 1). The analysis included the 681 cases of the cohort who were at risk of TB recurrence according to the adopted definition. At the end of the follow-up period, all cases were classified as either TB recurrence, moved away from Catalonia, dead, or still alive.

The median age was 36 years (IQR 28-52) and there was a predominance of males (67.7%). The majority of patients were autochthonous (93.1%), 18.3% of them lived in the most deprived district of the city (Ciutat Vella), 54.5% were smokers, 27.3% alcoholics, 21.9% HIV positive, and 16% were IDU. Among the patients who were IDU, 92.6% of them were HIV positive and their mean age was 32.6 years. Among the HIV positive patients, 70.7% were IDU, 17.9% heterosexuals, and 11.4% were non-IDU male homosexuals. The predominant type of TB was pulmonary (76.5%), of whom 62% were smear-positive, 96.5% had an abnormal chest X-ray, and 38% presented cavitation. Regarding drug resistance, the percentages of primary and secondary resistance were 4.4% and 1.8%, respectively and that of MDR TB was 1%. Of the 681 patients, 81 (12.3%) had undergone some prior treatment for TB. The clinical and demographic characteristics of the cohort, whether or not they presented a recurrence, are shown in Table 1.

Table 1: Distribution of demographic and clinical variables for the cohort of 681 patients by whether they presented tuberculosis recurrence or not and the probability (raw risk) of suffering tuberculosis recurrence. Barcelona 1995-2005.

Variables	No		Hazard Ratio	95% CI	p-value
	Recurrence 29 (4.3%)	recurrence 652 (95.7%)			
Sex: . Female	3 (10.3)	217 (33.3)	1	-	-
. Male	26 (89.7)	435 (66.7)	4.3	1.3-14.3	0.016
Age (med & IQR)*	34 (25,5-38,5)	36 (28-52)	0.98	0.97-1.01	0.12
Country: . Autochthonous	24 (82.8)	603 (92.5)	1	-	-
. Foreign-born	5 (17.2)	49 (7.5)	2.5	0.94-6.5	0.06
IDU: . No	18 (62.1)	554 (85)	1	-	-
. Yes	11 (37.9)	98 (15)	3.6	1.7-7.6	0.001
HIV-positive: . No	17 (58.6)	512 (78.5)	1	-	-
. Yes	12 (41.4)	136 (20.9)	2.8	1.3-5.8	0.007
. Unknown	0 (0)	4 (0.6)	-	-	-
Inner city district: . No	22 (75.9)	535 (82.1)	1	-	-
. Yes	7 (24.1)	117 (17.9)	1.5	0.64-3.5	0.35
Smoker: . No	7 (24.1)	296 (45.4)	1	-	-
. Yes	22 (75.9)	341 (52.3)	2.6	1.1-6.2	0.025
. Unknown	0 (0)	15 (2.3)	-	-	-
Alcoholic: . No	16 (55.2)	469 (71.9)	1	-	-
. Yes	13 (44.8)	169 (25.9)	2.4	1.1-4.9	0.022
. Unknown	0 (0)	14 (2.1)	-	-	-
Homeless: . No	27 (93.1)	610 (93.6)	1	-	-
. Yes	2 (6.9)	39 (6)	1.21	0.29-5.1	0.8
Prison: . No	23 (79.3)	604 (92.6)	1	-	-
. Yes	6 (20.7)	47 (7.2)	3.5	1.4-8.6	0.006
. Unknown	0 (0)	1 (0.2)	-	-	-
Mixed TB: . No	22 (75.9)	598 (91.7)	1	-	-
. Yes	7 (24.1)	54 (8.3)	3.2	1.3-7.9	0.01
Smear test: . Negative	10 (34.5)	357 (54.8)	1	-	-
. Positive	19 (65.5)	295 (45.2)	1.5	0.7-3.2	0.29
Resistance: . No	28 (96.6)	603 (92.5)	-	-	-
. Primary	0 (0)	30 (4.6)	-	-	-
. Secondary	1 (3.4)	11 (1.7)	-	-	-
. Unknown	0 (0)	8 (1.2)	-	-	-
MDR TB: . Yes	0 (0)	7 (1.1)	-	-	-
. No	0 (0)	641 (98.3)	-	-	-
. Unknown	0 (0)	4 (0.6)	-	-	-

* med: median; IQR: interquartile range, MDR TB: multidrug-resistant tuberculosis, 95% CI: 95% Confidence Interval.

Recurrence and its risk factors

The median length of follow-up from the time of starting treatment to becoming disease free for the 681 patients studied was 8.9 years (IQR 7.8-9.6 years). The outcomes were as follows: 29 (4.3%) had suffered a recurrence, 136 (20%) had died, 32 (4.7%) had moved away, and 484 (71%) of the patients were still alive. The probabilities of recurrence after 3, 6, and 8 years were 1%, 3.1%, and 4.4%, respectively. The incidence rate of recurrence was 0.53/100 person-years (an incidence of 530 per 100,000 inhabitants per year) and the median time to recurrence was 4.6 years (IQR 3.2-7.2). The incidence rate among immigrants was 1.17/100 PY, whereas that among autochthonous patients was 0.47/100 PY. Among HIV positive patients, recurrence incidence was 1.06/100 PY and among HIV negative patients, 0.39/100 PY. Given the mean of TB incidence in the city from 1995 to 2005 was 36.25 cases per 100,000 inhabitants, the incidence of recurrence in the cohort was 14.6 times higher than the incidence of a first TB episode in the general population.

The factors which influenced recurrence at bivariate level were being male, being an IDU, being an immigrant, being HIV-infected, having a prison history, being an alcoholic, being a smoker, and suffering from mixed TB (pulmonary/extra-pulmonary)(Table 1 and figures 2 and 3). At multivariate level, the only variables which remained significant were being an immigrant, being an IDU (which conferred a recurrence risk of almost three times), and being male (men had up to four times the risk of experiencing a recurrent episode of TB compared to women) (Table 2).

Table 2: Probability (adjusted risk) of suffering recurrence, by different variables. Barcelona 1995-2005.

Variables	Multivariate Cox Recurrence		
	Hazard Ratio	95%CI	p-value
Age	0,98	0,96-1,01	0,26
Sex			
. Female	1	-	-
. Male	4,3	1,3-14,6	0,02
Country of origin			
. Autochthonous	1	-	-
. Foreign-born	3,2	1,2-9,0	0,02
Injecting Drug User	2,9	1,3-6,4	0,007

95% CI: 95% Confidence Interval.

DISCUSSION

This study shows that a TB patient, despite having completed treatment and considered cured, has a much higher probability of a recurrent episode than a person in the general population has of presenting their first TB episode. Moreover, it was observed that being male, an immigrant, or an IDU are risk factors for suffering a recurrent episode of TB. In contrast, age, alcoholism, HIV-positivity, pattern of radiological affectation, being incarcerated or having a prison history, type of TB, type of treatment, and duration of treatment have not been shown to be risk factors of TB recurrence.

After comparing recurrence incidence, with other cosmopolitan European countries like the United Kingdom (where rates are around 2.3/100 PY) [11] or Australia [30] and with countries with high TB incidence such as South Africa, Uzbekistan or Vietnam [6, 22, 24, 31, 32], the incidence of recurrence observed in the present study (0.53 cases/100 PY) is low, especially considering the moderate TB incidence in Barcelona and the high percentage of IDU and foreign born patients in the cohort. The terms recurrence, relapse, and reinfection are sometimes used with different meanings in published papers, [4, 22, 26] making it more difficult to compare different recurrence rates. The low recurrence rate in this study could be due to the strict definition used, which excludes patients whose treatment was not correct and who relapsed in under one year from the study, thus reducing the chances of relapses related to the same episode because of poor treatment compliance [22, 26]. The low rate of recurrence could also be due to the influence of the high mortality, the low percentage of MDR TB, as well as to the effectiveness of TBPCP, which has over 20 years of experience, especially ensuring the TB treatment compliance by applying DOTS strategy in some cases. [8, 26, 33] During the follow-up period, the TB incidence rates in Barcelona were declining, and fell from 58 cases/100,000 inhabitants in 1995, when the study began, to 29.7 cases/100,000 in 2005, the final year of the study. Comparing incidence rates of TB recurrence among cured patients with incidence rates of suffering an initial episode, shows that the former has up to 14 times higher risk of developing TB than patients in the general population. Moreover, the observed probability of recurrence increases consistently to 4.4% in 8 years, a significant number that shows the risk of relapse and reinfection by the time the patients had TB. Higher rates of exogenous reinfection found in other studies among patients with a history of TB than among those who have never had it could also have an influence.[31, 34] It is clear that the higher the TB incidence, corresponds to higher proportion of recurrences due to reinfection.[12, 35] Based on the formula established by

Wang et al. [12], the expected proportion of reinfection in our 1997 population (incidence of 48.5/100,000) among those recurrent lapsing would be about 32%.

The failure to adhere to the treatment is associated with a higher risk of relapse [22], especially among immigrants, IDUs, HIV-positive patients, and those over 65 years of age.[4, 8, 9, 14] However, despite the important implications for control strategies and TB treatment follow-up, very little is known about the factors associated with recurrent TB among cured patients.[26, 33] Given TB has always been associated with poverty, the associations observed between TB recurrence and immigration status or being IDU could be explained by the unhealthy living conditions seen in these groups. The majority of recently arriving immigrants come from low income countries with a high TB burden and consequently many of them are, already infected. Upon arrival to Spain they often live in conditions which are detrimental to the immune system and favour the development of TB. Overcrowding, poor nutrition, and the stress of migration are probably the final reasons for TB and TB recurrence, not the fact of being an immigrant in itself.[36] Due to the important rise in the immigrant population in Barcelona city (a percentage which has increased from 1.9% in 1996 to 15.6% in 2007), [28] a rise in TB recurrence rates is expected in the next few years, particularly in this group. Hence, all those working, directly or indirectly, with the TBPCP should be on the alert.

Despite the longer follow-up time, no multivariate-level association between recurrence and smoking, nor between recurrence and the existence of pulmonary cavitation was found in the present cohort study.[11, 14, 22, 25] There was no association found with age, alcoholism or type, or duration of treatment, in contrast to findings of an earlier study in South Carolina, USA. Perhaps this is due to the high mortality rate and low statistical power of only twenty nine recurrences.[9, 22] Although an association between HIV and recurrence was found in the bivariate analysis, it was not confirmed at a multivariate level, perhaps due to the high mortality rate of the cohort at the beginning of follow-up, as with other mentioned variables.[22, 24] The free access to HAART therapy in Spain since 1996-1997 could also be responsible for the low frequency of recurrence in this group. The present study did not find any association between antituberculosis drugs and recurrence, even though such an association has been reported by some studies in countries of low [7] and high TB incidence.[14, 22, 24-26] Apart from the influence of second-line treatments, and of DOTS, which is currently very common in these cases, the low number of cases with MDR TB in the cohort, is probably due to the high mortality rate among multiresistant patients during the pre-HAART era and that some of the MDR TB cases could relapsed in less than one year.

The definition of recurrence has conditioned the low number of recurrences. Perhaps some association has remained hidden due to low statistical power or because some variable, such as prison are only related to exposure and could change over time. However, one positive aspect, despite the fact that a limitation of cohort studies is losses to follow-up, has been the low proportion of such losses, 2.8%. This is resulting from the individualised search for patients in various registries. Another positive aspect was that none of the cases with positive culture were excluded, but a conclusion of the study results would be limited to cases with performed culture and DST. Among the patients excluded from the study, there was a higher proportion of prison inmates. This is perhaps due to not having DST available in some cases. Under these circumstances, our data could be underestimating the associations found between risk factors and recurrence, because prison inmates are usually males with various TB risk factors. Another limitation was that DNA strain genotyping techniques were not available and therefore it was not possible to differentiate if recurrences were due to reinfection by a different strain, rather than relapse with the same strain.[4] Several studies observed differences between reinfection and reactivation according to if the country's TB rate was high or low.[5-6, 30, 31, 34-35] It has been seen in cities with low incidence in

Europe and the USA that recurrences are probably due to endogenous reactivation of the bacillus.[7, 17, 27] The incorporation of such techniques in our cohort study in the future will permit determining whether recurrences are due to exogenous reinfection or to endogenous reactivation of the same strain.[4, 22, 34, 37-38]

We conclude that the highest probability of TB recurrence occurs among males and among the most vulnerable populations, namely IDUs and immigrants. This reinforces the notion that the risk of suffering a recurrence is higher in certain vulnerable groups and that treatment outcomes may not reflect the long-term status of patients in some TB settings, which has a negative impact on patients and TB control.[7-9, 16, 22-26, 39] This population would benefit from stricter follow-up and stricter post-treatment controls. It should be noted that the probability of TB recurrence is higher than that of suffering a first episode and hence those patients with a history of TB, must be considered as a group at risk of suffering TB despite having correctly completed treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

Special thanks to the health services in Barcelona which collaborate with the TBPCP, to the Barcelona Micobacteria Study Group (Drs. Núria Martín, Pere Coll, Margarita Salvadó, Julià González), to Dr. Anna Rodés and Elsa Plasència (Generalitat de Catalunya), to Dr. Pilar Estrada (Casc Antic Primary Health Team), to Dr. Teresa Brugal (Public Health Agency of Barcelona, ASPB) and Dr. Josep M^a Jansà (Generalitat de Catalunya) as well as to all the health and administration personnel of the ASPB Epidemiological Service, and to Dr. Mónica Guxens without whom this study would not have been possible. Thanks also to Gloria Ribas of the Mortality Register of Catalonia, Servei d'Informació i Estudis de la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Thanks to Dave MacFarlane and Jeanne Nelson for their support and help in the translation. Finally, thanks to Dr. Ronald Geskus of the Amsterdam Health Service/Academic Medical Center for his support and help with the survival analysis.

COMPETING INTERESTS

None declared.

FUNDING

This study was supported by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.

WHAT THIS PAPER ADDS

What is already known on the subject

Although failure to adhere to treatment is a well known risk factor of tuberculosis relapse, the recurrence rates, causes and associated factors have still not been well described among patients already cured of their first tuberculosis episode. Recognizing the risk factors of recurrent tuberculosis should help us determine the most susceptible population group.

What this study adds

As a result of this study, we know that the highest probability of tuberculosis recurrence is found among males and the most vulnerable populations, namely injecting drug users and immigrants. The probability of recurrence is also greater than that of suffering an initial episode. Hence, patients with a history of tuberculosis, despite having correctly completed treatment, ought to be considered a group at risk of suffering tuberculosis. These findings have implications in directing efforts and interventions in treatment follow-up, tuberculosis control strategies and the application of public health measures.

REFERENCES

- 1 WHO report 2008. Global tuberculosis control, surveillance, planning, financing. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html. Date last updated: January 2008. Date last accessed: April 17th 2008.
- 2 Dye C, Watt CJ, Bleed DM, *et al*. Evolution of tuberculosis Control and Prospects for reducing Tuberculosis Incidence, Prevalence and Deaths Globally. *JAMA*. 2005;**293**:2767-75.
- 3 Chiang CY, Riley LW. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2005;**5**:629-36.
- 4 Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, *et al*. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet infect Dis*. 2003;**3**:282-7.
- 5 van Rie A, Warren R, Richardson M, *et al*. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Eng J Med*. 1999;**341**:1174-9.
- 6 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, *et al*. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*. 2001;**358**:1687-93.
- 7 Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, *et al*. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada – Relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;**170**:1360-6.
- 8 Martín-Casabona N, Alcaide F, Coll P, *et al*. Farmacoresistencia de Mycobacterium tuberculosis. Estudio multicentrico en la ciudad de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2000;**115**:493-8.
- 9 Selasie AW, PozsiK C. Why Pulmonary Tuberculosis Recurs: A Population-based epidemiological study. *Ann Epidemiol*. 2005;**15**:519-25.
- 10 Brewer TF, Heymann SJ. To control and beyond: moving towards eliminating the global tuberculosis threat. *J Epidemiol Community Health*. 2004;**58**:822-5.
- 11 Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;**11**:828-37.
- 12 Wang JY, Lee LN, Lai HC, *et al*. Prediction of the tuberculosis reinfection proportion from the local incidence. *J Infect Dis*. 2007;**196**:281-8.
- 13 Caylà JA, Caminero JA, Rey R, *et al*. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;**8**:458-64.
- 14 Thomas A, Gopi PG, Santha T, *et al*. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;**9**:556-61.
- 15 Antoine D, French CE, Jones J, *et al*. Tuberculosis treatment outcome monitoring in England, Wales and Northern Ireland for cases reported in 2001. *J Epidemiol Community Health*. 2007;**61**:302-7.
- 16 Vallés X, Sánchez F, Panella H, *et al*. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)*. 2002;**118**:376-8.
- 17 El Sahly HM, Wright JA, Soini H, *et al*. Recurrent tuberculosis in Houston, Texas: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;**8**:333-40.
- 18 Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, *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.
- 19 Bates JH. Reinfection tuberculosis. How important is it? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;**163**:600-1.
- 20 Lodenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2002;**20**:66-77.
- 21 Villalbí JR, Galdós-Tangüís H, Caylà JA, *et al*. Tuberculosis infection and disease among schoolchildren: the influence of the HIV epidemic and of other factors. *J Epidemiol Community Health*. 1999;**53**:112-7.

- 22 Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ*. 2008;**336**:484-7.
- 23 Martin V, Guerra JM, Caylà JA, *et al*. Incidence of tuberculosis and the importance of treatment of latent tuberculosis infection in a Spanish prison population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;**5**:926-32.
- 24 Mallory KF, Churchyard GJ, Kleinchmidt I, *et al*. The impact of HIV infection on recurrence in South African gold miners. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;**4**:455-62.
- 25 Chang KC, Leung CC, Yew WW, *et al*. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;**170**:1040-2.
- 26 Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, *et al*. Tuberculosis Recurrence and Mortality after Successful Treatment: Impact of Drug Resistance. *PloS Med*. 2006;**3**:1836-43.
- 27 Cacho J, Pérez Meixeira A, Cano I, *et al*. Recurrent tuberculosis from 1992 to 2004 in a metropolitan area. *Eur Respir J*. 2007;**30**:333-7.
- 28 Ajuntament de Barcelona. Department of Statistics. Characteristics of the population. Census June 2007. [Cited 2008 mars 11]. Available from: <http://www.bcn.cat/estadistica/angles/index.htm>
- 29 Centers for Disease Control and Prevention. Patients with recurrent tuberculosis. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1982;**30**:645-7.
- 30 Dobler CC, Marks GB, Simpson SE, *et al*. Recurrence of tuberculosis at a Sydney chest clinic between 1994 and 2006: reactivation or reinfection? *Med J Aust*. 2008; **4**:188:153-5.
- 31 Verver S, Warren RM, Beyers N, *et al*. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; **171**:1330-5.
- 32 Free M, Huong NT, Duong BD, *et al*. Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;**11**:392-7.
- 33 Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, *et al*. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;**5**:432-40.
- 34 Yew WW, Leung CC. Are some people no safer after successful treatment of tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;**171**:1324-5.
- 35 Shen G, Xue Z, Shen X, *et al*. Recurrent Tuberculosis and Exogenous Reinfection, Shanghai, China. *EID*. 2006;**2**:1776-8.
- 36 García de Olalla P, Caylà JA, Milá C, *et al*. Tuberculosis screening among immigrants holding a hunger strike in churches. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;**7**:S412-6.
- 37 Behr MA. Tuberculosis due to multiple strains: a concern for the patient? A concern for tuberculosis control? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;**169**:554-5.
- 38 Lan NTN, Lien HTK, Tung LB, *et al*. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype and Risk for Treatment Failure and relapse, Vietnam. *EID*. 2003;**9**:1633-5.
- 39 Zignol M, Wright A, Jaramillo E, *et al*. Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. *Clin Infect Dis*. 2007; **44**:61-4.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flow chart for selection and evolution of patients.

Figure 2. Risk of recurrence by country of origin. Barcelona 1995-2005. Log-rank test: p value= 0.058.

Figure 3. Risk of recurrence by injecting drug user status. Barcelona 1995-2005. Log-rank test: p value= 0.001.

Figure 4: Risk of recurrence by sex. Barcelona 1995-2005. Log-rank test: p value = 0.009.

LICENCE FOR PUBLICATION

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd and its Licenses to permit this article to be published in Journal of Epidemiology and Community Health editions and any other BMJ PGL products to exploit all subsidiary rights, as set out in our licence <http://jmg.bmj.com/ifora/licence.pdf>.

Oct 1st 1995
Oct 31st 1997

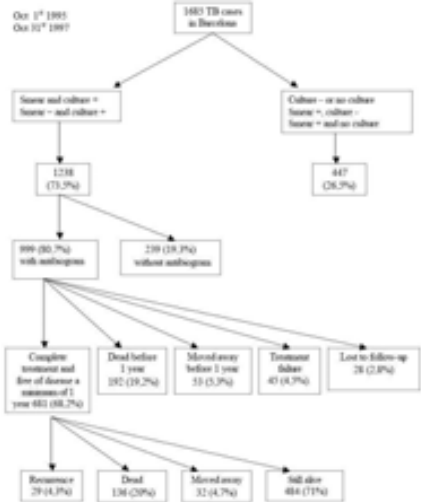
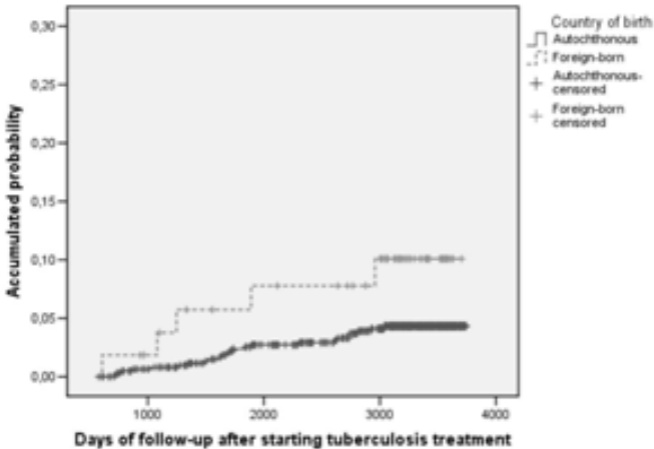
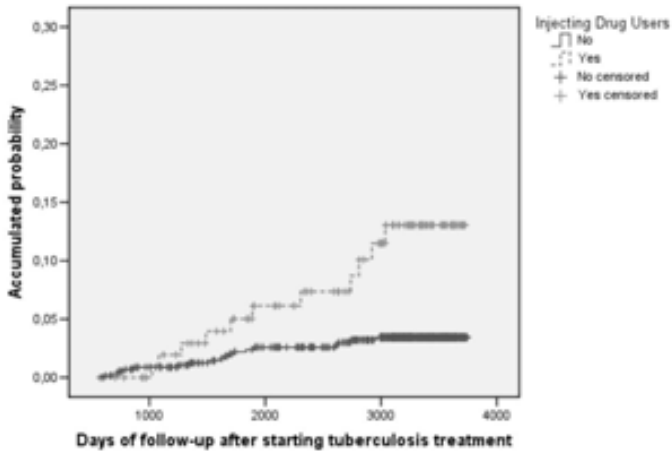
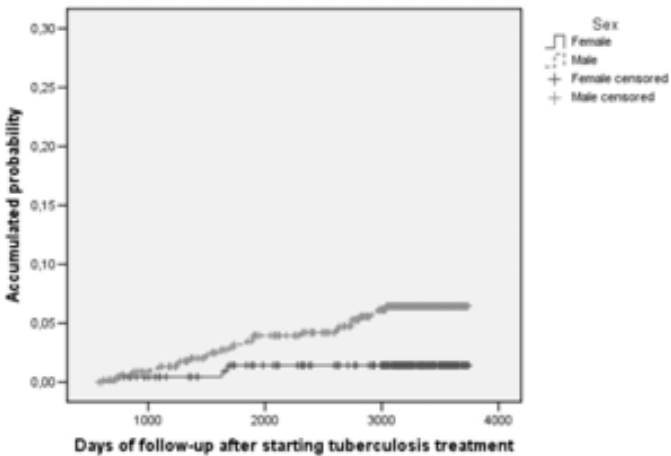


Figure 1: Flow chart for selection and evolution of patients







Predictors of Death among Patients Who Completed Tuberculosis Treatment: A Population-Based Cohort Study

Juan-Pablo Millet^{1,2,3*}, Angels Orcau^{1,2}, Cristina Rius¹, Marti Casals^{1,2,4,5}, Patricia Garcia de Olalla^{1,2}, Antonio Moreno^{1,2}, Jeanne L. Nelson¹, Joan A. Caylà^{1,2,3}, the Barcelona Tuberculosis Working Group

1 Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain, **2** CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Spain, **3** Departament de Pediatria, Ginecologia i Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **4** Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, **5** Departament de Ciències Bàsiques, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain

Abstract

Background: Mortality among patients who complete tuberculosis (TB) treatment is still high among vulnerable populations. The objective of the study was to identify the probability of death and its predictive factors in a cohort of successfully treated TB patients.

Methods: A population-based retrospective longitudinal study was performed in Barcelona, Spain. All patients who successfully completed TB treatment with culture-confirmation and available drug susceptibility testing between 1995–1997 were retrospectively followed-up until December 31, 2005 by the Barcelona TB Control Program. Socio-demographic, clinical, microbiological and treatment variables were examined. Mortality, TB Program and AIDS registries were reviewed. Kaplan-Meier and a Cox regression methods with time-dependent covariates were used for the survival analysis, calculating the *hazard ratio* (HR) with 95% confidence intervals (CI).

Results: Among the 762 included patients, the median age was 36 years, 520 (68.2%) were male, 178 (23.4%) HIV-infected, and 208 (27.3%) were alcohol abusers. Of the 134 (17.6%) injecting drug users (IDU), 123 (91.8%) were HIV-infected. A total of 30 (3.9%) recurrences and 173 deaths (22.7%) occurred (mortality rate: 3.4/100 person-years of follow-up). The predictors of death were: age between 41–60 years old (HR: 3.5; CI:2.1–5.7), age greater than 60 years (HR: 14.6; CI:8.9–24), alcohol abuse (HR: 1.7; CI:1.2–2.4) and HIV-infected IDU (HR: 7.9; CI:4.7–13.3).

Conclusions: The mortality rate among TB patients who completed treatment is associated with vulnerable populations such as the elderly, alcohol abusers, and HIV-infected IDU. We therefore need to fight against poverty, and promote and develop interventions and social policies directed towards these populations to improve their survival.

Citation: Millet J-P, Orcau A, Rius C, Casals M, de Olalla PG, et al. (2011) Predictors of Death among Patients Who Completed Tuberculosis Treatment: A Population-Based Cohort Study. PLoS ONE 6(9): e25315. doi:10.1371/journal.pone.0025315

Editor: Ulrike Gertrud Munderloh, University of Minnesota, United States of America

Received: April 5, 2011; **Accepted:** August 31, 2011; **Published:** September 28, 2011

Copyright: © 2011 Millet et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by the CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jmillet@aspb.es

Introduction

Tuberculosis (TB) continues to be one of the leading causes of death from infectious diseases worldwide [1–2]. Its mortality especially affects low income countries with high incidence rates of human immunodeficiency virus (HIV) infection. However, in developed countries, where TB is less common and mortality has gradually declined in recent decades, TB patients also die, though not always from TB itself [3–7].

Various studies have reported TB mortality and associated factors during active disease [4–5,7–9] and have emphasized the importance of treatment adherence to reduce the probability of dying [3,7–11]. However, there is little data about the long-term survival for successfully treated TB patients. It has been suggested that the treatment outcome may not reflect final patient status, in part due to pulmonary impairment after TB disease [12]. This has

implications for patient care, such as more aggressive case prevention strategies and post-treatment evaluation, as well as for TB control of default and lost to follow-up cases [12–14].

The HIV and injecting drug users (IDU) epidemics in developed countries during the 1990's had a considerable impact on TB rates and mortality [15,16]. It is therefore of interest to determine the status of the TB patients who survived and whether they still represent a vulnerable group, despite drug abuse care programs and the use of highly active antiretroviral therapy (HAART).

The identification of the characteristics of patients who die prematurely will help identify the most vulnerable populations and help to target them in future public health interventions. Therefore, the aim of this study was to determine the incidence of death and its predictors in a cohort of successfully treated TB patients.

Materials and Methods

Ethics statement

Demographic and clinical data were obtained from the epidemiological questionnaire used by TB Prevention and Control Program (TBPCP). The data was treated and analysed anonymously. The analysis was carried out retrospectively and involved data collected on a routine basis within the National Tuberculosis Program approved by the Spanish Ministry of Health. Therefore, no ethical approval nor informed consent was required. All data were treated in a strictly confidential manner following the ethical principles of the Helsinki Declaration of 1964 revised by the World Medical Organization in Edinburgh, 2000 and the Organic Law 15/1999 of Data Protection in Spain.

Setting

The study was conducted in Barcelona (Catalonia, Spain), which had a population of 1,508,805 inhabitants living in an area of 100.4 square km during the enrollment period. The TBPCP has been operating in the city since 1987.

Study design and population

This retrospective population-based cohort study included all patients detected by the TBPCP who began treatment between October 1st, 1995 and October 31st, 1997, with culture confirmation and drug susceptibility testing (DST) results, and who resided in the city of Barcelona. Cases that completed treatment according to the European recommended treatment outcome definition [17] were selected and followed to determine mortality rates and factors associated with death. The follow-up period continued until December 31st, 2005, at which time all cases were classified as either survived, transferred, or dead.

Definitions

A “definite TB case” was defined using international recommendations [14]: a patient was considered to have TB if the culture was positive for *M. tuberculosis* complex. All patients who completed TB treatment, regardless of the availability of bacteriological confirmation, were considered cured [8,18]. TB recurrence was defined as any new clinical and/or microbiological TB diagnosis presented by a patient who completed treatment after being TB disease-free for at least one year since treatment completion [19–20].

Variables and information sources

All data came from the Barcelona TBPCP epidemiological surveys preformed by public health nurses on all detected cases. The Epidemiology Service collects data on TB and AIDS cases reported by physicians and also performs active surveillance for undeclared cases (via microbiological laboratories, hospital discharges, the city mortality registry, and social services). Socio-demographic variables included age, sex, country of birth (foreign or Spain), city district residence (inner-city or other), homelessness, prison history, smoking, alcohol abuse and IDU. Consumption of over 280 g of alcohol per week for men and over 168 g for women was considered alcohol abuse. Clinical variables included presence of HIV infection and route of infection, recurrence, type of TB (pulmonary, extrapulmonary or both (mixed TB) and chest radiograph results (abnormal non-cavitary, normal, or caviatry). Microbiological and treatment variables included smear test results, type of resistance (none, primary or secondary), drug resistance to isoniazid and rifampin (multi-drug resistance, or MDR), previous TB treatment, and treatment under directly observed treatment (DOT). DOT was used for some patient

groups and defined as a observation from a healthcare worker of a patient as they take their TB medication. Primary resistance was defined as the presence of resistance to one or more anti-TB drugs in strains obtained from patients who had never received treatment. Secondary resistance was defined as resistance to one or more anti-TB drugs in strains recovered from patients who had received previous anti-TB treatment.

After a patient was included in the study, they were actively followed to verify vital status at the end of the study, as well as any recurrent TB episode during the follow up and/or date of transfer-out. Hospital clinical records, primary health care registries, the municipal census, the city mortality registry, and the Barcelona city drug abuse information system were reviewed to minimize lost to follow-up patients and compare duplicated information. At the end of the study, patients were considered to be lost to follow-up if no vital status or moving date was available.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the cohort was preformed, which included the medians and interquartile range (IQR) for quantitative variables, because none of the quantitative variables displayed normal distribution. The χ^2 test was used for categorical variables and two-sided Fisher test were used when applicable. The overall mortality rate was calculated, as well as that specific to immigrants, HIV-infected patients and IDU, expressed in terms of cases per 100 person-years of follow-up (PY) and relative risks (RR). Follow-up time to death, transfer out, or end of the study was calculated in reference to the time elapsed since the end of TB treatment.

Patients who died were compared to the rest of the cohort. In the bivariate analysis, survival curves were estimated using the Kaplan-Meier curves and were compared using the Log-rank test. Possible interactions between patient clinical and demographic characteristics were considered and a forward inclusion approach was used. On a multivariate level, a Cox proportional hazards regression was preformed with time dependent covariates in relation to TB recurrence. Variables significantly correlated at the univariate level (p-value<0.10), and those of epidemiological interest. *Hazard Ratios* (HR) with their 95% confidence intervals (CI) were used to measure association. The proportional hazards assumption was tested by graphical methods and by goodness-of-fit analysis using Schoenfeld residuals. Analyses were preformed using the statistical packages: SPSS, v. 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R, v. 2.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing).

Results

Cohort selection

Figure 1 shows the flow-chart of cohort selection. Of the 999 (80.7%) patients with culture *Mycobacterium tuberculosis* growth and DST results, 762 (76.3%) cases correctly completed treatment and thus constituted the study cohort, 6 (0.6%) died from causes attributed to TB, 150 (15%) died due to other causes before finalizing treatment, 45 (4.5%) moved outside of Catalonia, Spain during treatment, and 36 (3.6%) were lost to follow-up before completing treatment.

Cohort description

The median age of the cohort was 36 years (IQR 28–52), with a predominance of men, Spanish patients, smokers and alcohol abusers. One in a five patients lived in the inner-city district. The most frequent presentation of TB was pulmonary (PTB), followed by extra-pulmonary TB. Smear test results were positive in 419

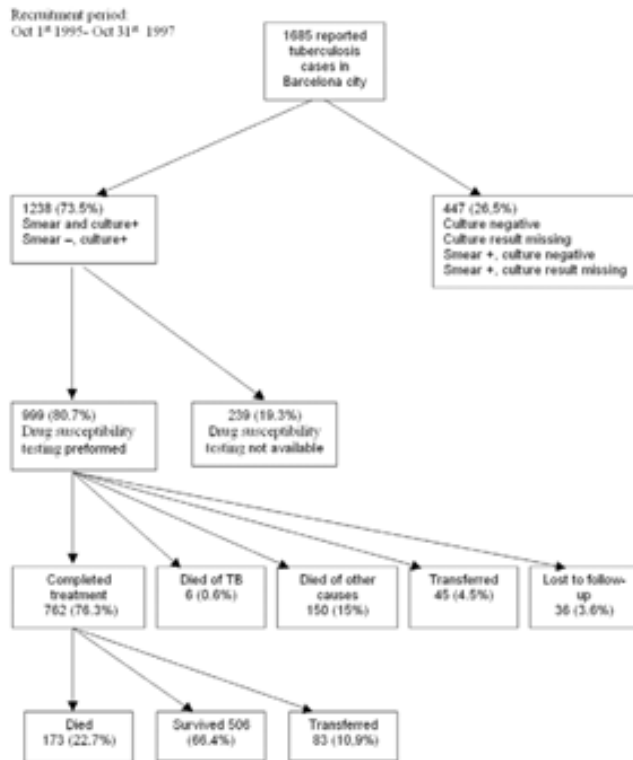


Figure 1. Flow chart of tuberculosis patient selection and evolution. Barcelona, 1995–2005.
doi:10.1371/journal.pone.0025315.g001

(55%) cases. A total of 35 (4.6%) patients presented with some primary drug resistance, while 13 (1.7%) presented with some secondary drug resistance. During the follow-up, there were 30 (3.9%) cases of recurrence; 26 (86.7%) in men and 4 (13.3%) in women. Table 1 shows socio-demographic, clinical, microbiological and treatment characteristics by vital status at the end of the follow-up.

Regarding TB risk factors, 134 (17.6%) were IDU and 178 (23.4%) were infected with HIV. Of the 134 IDU cases, 123 (91.8%) were HIV-infected. Regarding HIV transmission, 123 (69.1%) were IDU, 30 (16.9%) were heterosexual non-IDU, 16 (8.9%) were homosexual non-IDU, and the route of HIV infection was unknown in 9 (5.1%) cases.

The median follow-up duration among patients who completed TB treatment was 8.04 years (IQR 5.8–8.8). At the end of follow-up, 173 (22.7%) patients had died, 83 (10.9%) had moved outside of Catalonia, Spain, and a total of 506 (66.4%) were alive. The patients who died were older, male, Spanish, residents in the inner-city, alcohol abusers and HIV-infected IDU. Table 1 compares the patients who died during follow-up with the survivors. None of the 11 non-HIV-infected IDU died during follow-up and were excluded from the multivariate analysis.

Mortality rates

The mortality rate among the 762 patients who correctly completed treatment was 3.4/100 PY, or 3,355/100,000 PY of follow-up (1.6/100 PY among <41 years, 2.9/100 PY among 41–60 and 8.4/100 PY among >60 years and 9.3/100 PY among >64 years old patients). The rate among IDU and among HIV-infected patients was 6.5/100 PY (RR: 2.0 CI: 1.5–2.6) and 5.9/100 PY (RR: 1.8 CI: 1.4–2.3), respectively. Among immigrant and native

populations, mortality was 1.5/100 PY (RR: 0.3 CI: 0.2–0.8) and 3.5/100 PY (RR: 2.9 CI: 1.3–6.3), respectively.

The median duration of follow-up after TB treatment completion and prior to death was 3.7 (IQR 1.5–6.3) years. The cumulative probabilities of dying at 1, 3, 6 and 9 years of follow-up were 4.5, 11.1, 17.7, and 25.9 percent, respectively. The incidence of recurrence was 0.5/100 PY, or 530 cases per 100,000 inhabitants; 1.1/100 PY among HIV-infected patients, and 0.4/100 PY among non-HIV-infected.

Factors associated with death

The following factors were significantly associated with death on a univariate level: male, age over 41 years, born in Spain, residence in the inner-city, alcohol, HIV-infected IDU, mixed TB, treatment under DOT, cavitary and normal chest-X-ray, and previous TB treatment (Table 2 and Figures 2, 3, 4). On the multivariate level, age was associated with death, with a significant gradient and 3.5-fold higher risk of dying after an age 41 years. HIV-infection and IDU were also significantly associated with a 7.9-fold higher risk of dying. Alcohol abusers had a 1.7 times higher risk. TB recurrence was not found to be significantly associated with death (Table 2).

Discussion

Factors such as alcohol abuse, age, and being an HIV-infected IDU are associated with a higher risk of death, despite treatment completion for an episode of TB while TB recurrence or being non-IDU HIV infection were not associated. Several studies have analyzed the probability of dying during TB treatment [4–9,20], but only few study patients who completed TB treatment to identify factors associated with the probability of dying [13,14,21,22].

Almost a quarter of the study population died during the 8-year follow-up period. Mortality rate in our study population was higher (3,355 per 100,000 PY) compared to that of the general population (general mortality rate: 1,147 per 100,000 inhabitants) and mortality rate among older than 64 years was also higher (9,285 per 100,000 PY) compared to that of the general population >64 years old (4,843 per 100,000 PY) [23]. Higher mortality rate could be due to the considerable number of IDU, and high percentage HIV-infected IDU. Similarly, literature from the USA [12,24], the Netherlands [21] and Finland [25] claim that TB patients have a higher risk of dying than the general population during TB treatment. However, it has also been suggested that the final treatment outcome may not reflect the patient's final status, perhaps in part due to pulmonary impairment after an episode of TB. This disease can produce changes and chronic lesions in the lungs such as bronchiectasis, pulmonary fibrosis that have been shown to be associated with decreased survival [12].

According to previous studies, the following factors were associated with death: age [5–8,23], HIV infection [5,8,9,14,24], being IDU [8,15,19,24] and alcohol abuse [5,8,24]. It has also been suggested that an increase in the risk of death may not be due to TB, but rather to individual factors such as HIV infection, alcohol or drug abuse, and precarious living conditions [8,22,25]. These modifiable risk factors provide a possibility of improvement through prevention and/or treatment; thus adherence to HAART among IDU patients should be warranted. Age, a non-modifiable factor, can also influence the final patient outcome. For example, older patients may experience longer diagnostic delays due to different clinical manifestations than younger patients [25–28]. The delay in diagnosing TB, probably due to the associated morbidity, as well as

Table 1. Distribution of characteristics of the cohort of 762 patients according to vital status at the end of follow-up. Barcelona, 1995–2005.

Variables	Total n (%) 762 (100)	Died n (%) 173 (22.7)	Survived n (%) 589 (77.3)	p-value
Median age (years) (IQR)*	36 (28–52)	56 (36–71.5)	34 (27–46)	<0.001
Sex				
. Male	520 (68.2)	134 (77.5)	386 (65.5)	0.002
. Female	242 (31.8)	39 (22.5)	203 (34.5)	
Country of birth				
. Foreign	72 (9.4)	6 (3.5)	66 (11.2)	0.001
. Spain	690 (90.6)	167 (96.5)	523 (88.8)	
Residence in inner-city				
. Yes	152 (19.9)	40 (23.1)	112 (19)	0.010
. No	610 (80.1)	133 (76.9)	477 (81)	
Homelessness				
. Yes	53 (7)	15 (8.7)	38 (6.5)	0.340
. No	709 (93)	158 (91.3)	551 (93.5)	
Prison history				
. Yes	69 (9.1)	20 (11.6)	49 (8.3)	0.370
. No	693 (90.9)	153 (88.4)	540 (91.7)	
Smoker				
. Yes	414 (54.3)	94 (54.3)	320 (54.3)	0.450
. No	331 (43.4)	73 (42.2)	258 (43.8)	
. Unknown	17 (2.2)	6 (3.5)	11 (1.9)	
Alcohol abuse				
. Yes	208 (27.3)	69 (39.9)	139 (23.6)	<0.001
. No	554 (72.7)	104 (60.1)	450 (76.4)	
HIV-IDU**				
. HIV Negative - Non-IDU	573 (75.2)	112 (64.7)	461 (78.3)	<0.001
. HIV Positive -IDU	123 (16.1)	51 (29.5)	72 (12.2)	
. HIV Positive - Non-IDU	55 (7.2)	10 (5.8)	45 (7.6)	
. HIV Negative -IDU	11 (1.4)	0 (0)	11 (1.9)	
Recurrence				
. Yes	30 (3.9)	6 (3.5)	24 (4.1)	0.810
. No	732 (96.1)	167 (96.5)	565 (95.9)	
Type of tuberculosis				
. Pulmonary	573 (75.2)	118 (68.2)	455 (77.2)	0.038
. Mixed	78 (10.2)	25 (14.5)	53 (9)	
. Extrapulmonary	111 (14.6)	30 (17.3)	81 (13.8)	
Chest- X-Ray				
. Abnormal non-cavitary	447 (58.7)	109 (63)	338 (57.4)	<0.001
. Cavitary	225 (29.5)	33 (19.1)	192 (32.6)	
. Normal	77 (10.1)	28 (16.2)	49 (8.3)	
. Unknown	13 (1.7)	3 (1.7)	10 (1.7)	
Type of resistance				
. No resistance	705 (92.5)	157 (90.8)	548 (93)	0.860
. Primary	35 (4.6)	8 (4.6)	27 (4.6)	
. Secondary	13 (1.7)	3 (1.7)	10 (1.7)	
. Unknown	9 (1.2)	5 (2.9)	4 (0.7)	

Table 1. Cont.

Variables	Total n (%) 762 (100)	Died n (%) 173 (22.7)	Survived n (%) 589 (77.3)	p-value
MDR TB***				
. Yes	11 (1.4)	3 (1.7)	8 (1.4)	0.900
. No	747 (88.1)	168 (97.1)	579 (98.3)	
. Unknown	4 (0.5)	2 (1.2)	2 (0.3)	
Previous TB treatment				
. Yes	116 (15.2)	33 (19.1)	83 (14.1)	0.078
. No	618 (81.1)	130 (75.1)	488 (82.9)	
. Unknown	28 (3.7)	10 (5.8)	18 (3.1)	
DOT****				
. No	623 (81.8)	123 (71.1)	500 (84.9)	
. Yes	139 (18.2)	50 (28.9)	89 (15.1)	<0.001

*IQR: Interquartile range.

**IDU: Injecting drug users.

***MDR TB: Multi-drug resistant tuberculosis.

****DOT: Directly observed treatment.

doi:10.1371/journal.pone.0025315.t001

their lower immunity status in the older populations have been suggested as possible explanations for their increased mortality [28].

As expected in our setting [29], a considerable proportion of HIV-infected TB patients (23.4%) were IDU. Some studies have shown an increased mortality of up to 10 times higher in co-infected patients compared to non HIV-infected TB patients during the pre-HAART era. The increased use of HAART, which is effective and widespread in many high income countries but very often lacking in most rural areas in the low income countries, has led to changes in mortality among TB/HIV co-infected patients [30]. In Spain, HAART became available and free of cost in 1996. Unlike any other study [26,31], we observed that co-infection with HIV among non-IDU is not associated with mortality. This could possibly be due to of better adherence to HAART than within the IDU population.

It is known that patients previously treated for TB have a higher risk of presenting MDR TB [31–33] and of dying [34] than new TB patients. However, in our study, previous TB treatment was not associated to mortality in the adjusted model. Abnormal non-cavitary and cavitary chest-X-ray were not associated to mortality in the adjusted model. Nevertheless, cavitary chest-X-ray showed a protection against mortality tendency at multivariate level (p-value 0.056) probably due to the well known association between good immune system and cavitary TB [35]. Type of TB was highly correlated with chest-X-Ray variable and was therefore excluded from the adjusted model.

Contrary to results of studies performed in the USA, the European Union, Mexico, or Azerbaijan [7–13,36,37], we did not find any association between MDR TB and mortality perhaps because our study population consisted of patients who completed TB treatment. Among the 156 excluded patients who died during treatment, only four of them (2.6%) were MDR-TB, 42 (26.9%) were IDU, and 59 (37.8%) were HIV-infected. Sixty-seven died in 1995–1996, when HAART treatment was still not as available. The prevalence of MDR-TB in our city is low because of the universal use of Fixed Dose Combination treatment and extensive DOT among vulnerable populations.

Table 2. Factors associated with death in a cohort of 762 successfully treated tuberculosis patients. Barcelona, 1995–2005.

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Hazard Ratio	95%CI	p-value	Hazard Ratio	95%CI	p-value
Age (years)						
. Under 41	1	-	-	1	-	-
. 41 to 60	1.9	1.3–2.8	0.002	3.5	2.1–5.7	<0.001
. Older than 60	5.3	3.8–7.5	<0.001	14.6	8.9–24	<0.001
Sex						
. Female	1	-	-	1	-	-
. Male	1.7	1.2–2.4	0.005	1.1	0.8–1.7	0.795
Country of origin						
. Foreign	1	-	-	1	-	-
. Spain	2.4	1.1–5.5	0.030	1.5	0.7–3.5	0.315
Residence in inner-city						
. No	1	-	-	1	-	-
. Yes	1.4	1–2	0.060	1.2	1.8–1.7	0.335
Alcohol abuse						
. No	1	-	-	1	-	-
. Yes	1.9	1.4–2.6	<0.001	1.7	1.2–2.4	0.003
HIV-IDU*						
. HIV Neg- Non-IDU	1	-	-	1	-	-
. HIV and IDU	2.6	1.9–3.7	<0.001	7.7	4.5–13.3	<0.001
. HIV not IDU	1	0.5–2	0.953	1.4	0.7–2.8	0.350
TB** recurrence						
. No	1	-	-	1	-	-
. Yes	1.6	0.7–3.7	0.237	0.8	0.3–2	0.563
Chest- X-Ray						
. Abnormal non-cavitary	1	-	-	1	-	-
. Cavitary	1.6	1.1–2.4	0.028	1.3	0.8–2.2	0.235
. Normal	0.6	0.4–0.9	0.008	0.7	0.5–1	0.068
. Unknown	0.9	0.3–2.9	0.890	0.7	0.2–2.2	0.521
Previous TB treatment						
. Yes	1	-	-	1	-	-
. No	1.6	1.1–2.3	0.020	1.3	0.9–2.1	0.185
. Unknown	2.2	1.2–4.2	0.015	1.1	0.6–2.4	0.719

*IDU: injecting drug users.

**TB: Tuberculosis.

doi:10.1371/journal.pone.0025315.t002

Despite existing evidence concerning the association of smoking with death and with TB [38,39], we did not find a relationship between smoking and mortality (HR: 1.1 (CI 0.8–1.4)), perhaps because the effects of tobacco occur over a longer period of time than our follow-up period of only eight years. We also found no effect of being foreign born on mortality, although some of the foreign born may have returned to their home countries and the final status was not recorded for some cases. Adjusting for type of TB instead of chest-X-Ray (correlated variables), disseminated TB presentation (mixed TB) was not associated with a higher risk of mortality as reported in a study from the USA [24]. As in similar settings [8], DOT was associated with a higher risk of death because it is usually implemented in the most vulnerable populations such as HIV infected, IDUs and alcohol abusers. Thus, it was considered as a confounder and not included in the multivariate analysis.

High TB recurrence rates have been reported in countries with high TB incidence and limited control programs [13,22]. The recurrence rate found during the follow-up among our study population is one of the lowest when compared to those reported in recent publications [22,40–43], ranging between 0–14%. Possible reasons for the recurrent rates in our study include lower TB incidence, smaller percentages of MDR TB, and/or varying inclusion criteria and definitions [40]. The existence of an effective TBPCP, which has prioritized the use of DOT strategy among high-risk groups to achieve compliance rates of 95% since 1995 [5,8], could have also influenced our results. Additionally, few studies have assessed the influence of TB recurrence on mortality. We found that TB recurrence among patients who completed treatment was not associated with a higher risk of mortality. This was also observed in low incidence settings, such the USA [24], but not in high incidence settings such as Uzbekistan [13]. These

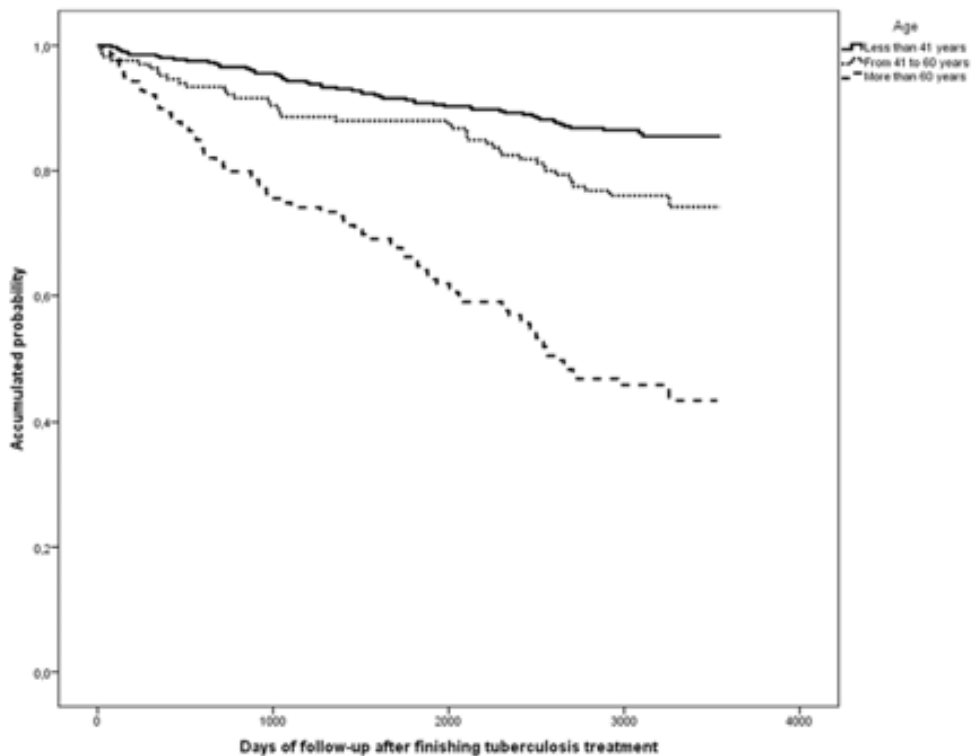


Figure 2. Kaplan Meier curves of the risk of death in a cohort of tuberculosis patients according to age group. Barcelona, 1995–2005. doi:10.1371/journal.pone.0025315.g002

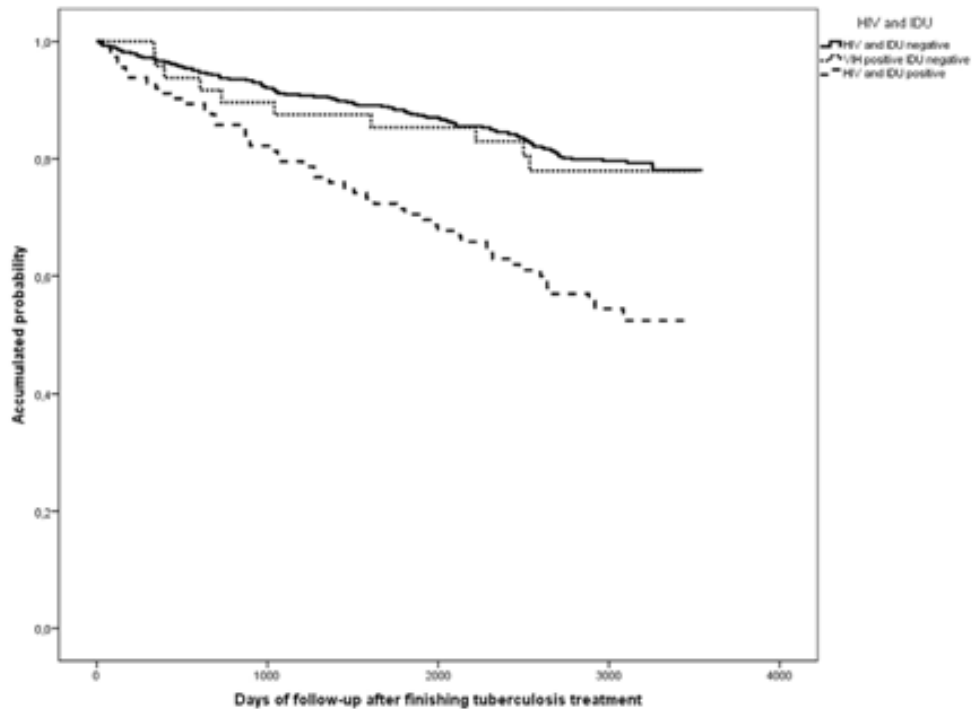


Figure 3. Kaplan Meier curves of the risk of death in a cohort of tuberculosis patients according to HIV infection and IDU status. Barcelona, 1995–2005. doi:10.1371/journal.pone.0025315.g003

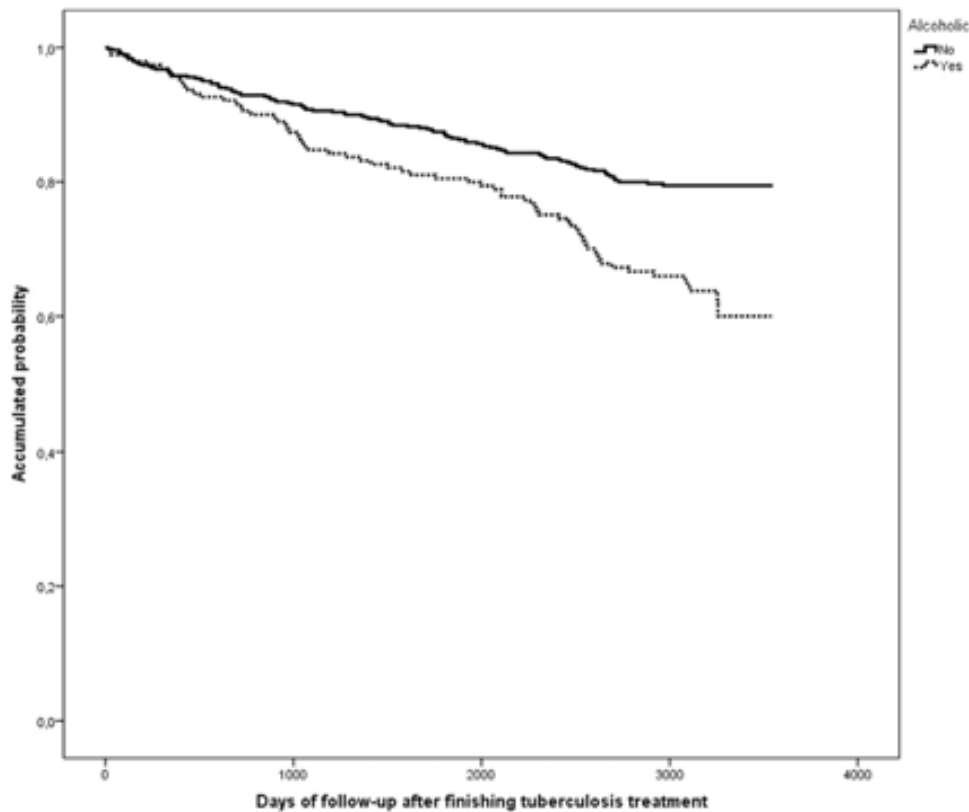


Figure 4. Kaplan Meier curves of the risk of death in a cohort of tuberculosis patients stratified according to presence of alcohol abuse. Barcelona, 1995–2005.
doi:10.1371/journal.pone.0025315.g004

differences could be due in part to the relapse and recurrence definitions. Above all, the lack of an association between TB recurrence and mortality in our study could be due to a high percentage (over 80%) of recurrent cases that correctly underwent treatment for their second TB episode.

Sputum samples frequently cannot be obtained from patients who complete treatment. For this reason and because the prevalence of drug-resistance is low, we considered treatment completion to be a good approximation for cured [13,18]. Mortality data among HIV, alcohol and drug abusers in the general population was not available. Therefore, performing direct comparisons and calculations among these hidden populations is not possible. Other possible limitations of this population-based study include the limited access to clinical data such as HAART treatment and CD4 cell count, the limited presence of sub-populations who are usually culture negative such as children, and the absence of appropriate molecular techniques to determine if recurrence was due to reactivation of the same TB strain or due to re-infection by a different strain [44]. Identification of the origin of recurrence could have further implications in public health policy for TB [13,31,42–44]. Though the percent of lost to follow-up patients was small (3.6%), we compared lost to follow-up patients to the patients included in our analysis and found that the lost to follow-up population had a larger presence of foreign-born and inner-district residents. These patients could be underrepresented and could have perhaps skewed our final results in some way.

We conclude that HIV-infected IDU, those over 41 years old, and alcohol abusers have a poor long-term prognosis after completing TB treatment while TB recurrence and MDR TB are not associated with mortality when the first episode is

successfully treated. The decrease in mortality among TB patients requires new public health interventions [44] and the enhancement of existing control programs to improve both prevention and treatment. Interventions should be directed at modifiable risk factors, such as alcohol abuse, treatment of HIV-infection and treatment of IDU patients. Priority must be given to promote relevant social policies to fight against poverty and achieve a decline of the mortality as well as an improvement in the quality of life and perceived health status of our patients.

Acknowledgments

Many thanks to all the health and administrative personnel of the Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona (PHAB), without whom this work would not have been possible. Thanks to Dr. Pablo Marcone for starting to study TB recurrences in Barcelona. Thanks to Dr. Anna Rodés and Elsa Plasència (Generalitat de Catalunya), to Dr. Teresa Brugal and Dr. Josep M^a Jansà (PHAB). Thank you also to Gloria Ribas of the Mortality Register of Catalonia, Servei d'Informació i Estudis de la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Thanks to Laia Fina and Lucía del Baño for their help with the translation. Finally, many thanks to Dr. Ronald Geskus of the Amsterdam Health Service/Academic Medical Center and Santiago Pérez-Hoyos of the Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB) for his support and help with the survival analysis.

Barcelona Tuberculosis Working Group:

Núria Perich, Pilar Gorrindo, Carme Elias, Ana Botia, Dolors Villalante, Eva Masdeu, Pere Simón, Lupe Curiel, Roser Clos, Milagros Sanz, María-José Santomà, Imma Badosa, Jesús E. Ospina, (Servicio de Epidemiología-Agència de Salut Pública, Barcelona). Inmaculada Ocaña y Rafael Vidal y Nuria Martín (Servicios Enfermedades Infecciosas, Neumología y Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona), José M^a Miró, José A. Martínez y Julià González (Servicios de Enfermedades

Infecciosas y Microbiología del Hospital Clínic Universitari-IDIBAPS, Barcelona), José L. López-Colomé, Francesca Sánchez y Margarita Salvadó (Servicios de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Microbiología del Hospital del Mar, Barcelona), M^a Antonia Sambeat, Jesús Sauret y Pere Coll (Servicios de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Neumología y Microbiología, Infeciosas, Hospital de Sant Pau, Barcelona), Neus Altet, M^a Ángeles Jiménez, Celia Milà, Jordi Solsona, M^a Luiza de Souza (Unidad de Prevención y Control de la

Tuberculosis, Barcelona), José Maldonado (Centro de Tratamiento Directamente Observado de la Tuberculosis, Serveis Clínic, Barcelona).

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JPM AO JAC. Analyzed the data: JPM AO CR MC PGdO AM JLN JAC. Wrote the paper: JPM AO JAC. Acquisition of data: JMP AO MC. Revisions and final approval of the paper: JPM AO CR MC PGdO AM JLN JAC.

References

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ (2006) Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367: 1747–57.
- World Health Organisation Global Tuberculosis control-surveillance, planning, financing. WHO Report 2010. Available: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html. Accessed 2011 Mar.
- Pablos-Méndez A, Sterling TR, Frieden TR (1996) The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA* 276: 1223–8.
- Walpolá HC, Siskind V, Patel AM, Konstantinos A, Derhy P (2003) Tuberculosis-related deaths in Queensland, Australia, 1989–1998: characteristics and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 7: 742–50.
- Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, et al. (2009) Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res* 10: 121.
- Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC (2005) Evolution of tuberculosis Control and Prospects for reducing Tuberculosis Incidence, Prevalence and Deaths Globally. *JAMA* 293: 2767–75.
- Lefebvre N, Falzon D (2008) Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur Respir J* 31: 1256–60.
- Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, et al. (2004) Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 8: 458–64.
- Straetmans M, Glaziou P, Bierenbach AL, Sismanidis C, van der Werf MJ (2011) Assessing Tuberculosis Case Fatality Ratio: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 6(6): e20755.
- García-García ML, Ponce-De-León A, García-Sancho MC, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martínez M, et al. (2002) Tuberculosis-related deaths within a well-functioning DOTS control program. *Emerg Infect Dis* 8: 1327–33.
- Jha UM, Satyanarayana S, Dewan PK, Chadha S, Wares F, et al. (2010) Risk factors for treatment default among re-treatment tuberculosis patients in India, 2006. *PLoS One* 25;5(1): e8873.
- Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, et al. (2007) Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest* 131: 1817–24.
- Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, et al. (2006) Tuberculosis Recurrence and Mortality after Successful Treatment: Impact of Drug Resistance. *PLoS Med* 3: 1836–43.
- Yew WW, Leung CC (2005) Are some people no safer after successful treatment of tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1324–5.
- Rodger AJ, Story A, Fox Z, Hayward A, London Tuberculosis Nurses Network (2010) HIV prevalence and testing practices among tuberculosis cases in London: a missed opportunity for HIV diagnosis? *Thorax* 65: 63–9.
- Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward AC, et al. (2007) Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax* 62: 667–71.
- Veen L, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, et al. (1998) Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Respir J* 12: 505–510.
- World Health Organisation (2003) Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Geneva: World Health Organisation. WHO/CDS/TB/2003.313.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la red nacional de vigilancia epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III 2003. Available: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/procedimientos/modificacion-protocolo-TBC.pdf>. Accessed 2011 Mar.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis Case Definition 1996. Available: http://www.cdc.gov/nceh/diss/nndss/print/tuberculosis_current.htm. Accessed 2011 Mar.
- Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Nagelkerke N (1998) Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993–1995. *Eur Respir J* 11: 816–820.
- Vree M, Huong NT, Duong BD, Sy DN, Van LN, et al. (2007) Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 11: 392–7.
- Institut Municipal de Salut Publica () La Salut a Barcelona a l'any 2000. Available: <http://www.aspb.es/quefem/docs/SalutBarcelona2000.pdf>. Accessed 2011 Mar.
- Sterling TR, Zhao Z, Khan A, Chaisson RE, Schluger N, et al. (2006) Mortality in a large tuberculosis treatment trial: modifiable and non-modifiable risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 10: 542–9.
- Vasankari T, Holmström P, Ollgren J, Liippo K, Kokki M (2007) Risk factors for poor tuberculosis treatment outcome in Finland: a cohort study. *BMC Public Health* 7: 291.
- Manoff SB, Farzadegan H, Muñoz A, Astemborski JA, Vlahov D, et al. (1996) The effect of latent Mycobacterium tuberculosis infection on human immunodeficiency virus (HIV) disease progression and HIV RNA load among injecting drug users. *J Infect Dis* 174: 299–308.
- Rajagopalan S (2001) Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clin Infect Dis* 33: 1034–39.
- Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H (1999) Does aging modify pulmonary tuberculosis? A meta-analytical review. *Chest* 116: 961–964.
- Caylà JA, García de Olalla P, Galdós-Tangüis H, Vidal R, López-Colomé JL, et al. (1996) The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. *AIDS* 10: 95–100.
- Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Palmieri F, Matteelli A, et al. (2004) Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy. *Eur Respir J* 24: 11–7.
- Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, et al. (2001) HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 358: 1687–93.
- Zignol M, Wright A, Jaramillo E, Jun P, Raviglione MC (2007) Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. *Clin Infect Dis* 44: 61–4.
- Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M (2001) The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. *Respir Res* 2: 164–8.
- Tocque K, Convrey RP, Bellis MA, Beeching NJ, Davies PD (2005) Elevated mortality following diagnosis with a treatable disease: tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 9: 797–801.
- Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW (2005) Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *JAMA* 293: 2740–5.
- Wells CD, Cegielski JP, Nelson IJ, Laserson KF, Holtz TH, et al. (2007) HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis* 196(Suppl 1): S86–107.
- Franke MF, Appleton SC, Bayona J, Arteaga F, Palacios E, et al. (2008) Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 46: 1844–51.
- Chiang CY, Slama K, Enarson DA (2007) Associations between tobacco and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 11: 258–62.
- Gordon S, Rylance J (2009) Where there's smoke... there's tuberculosis. *Thorax* 64: 649–50.
- Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW (2008) Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ* 336: 484–7.
- Panjabi R, Comstock GW, Golub JE (2007) Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 11: 828–37.
- Millet JP, Orcau A, de Olalla PG, Casals M, Rius C, et al. (2009) Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health* 63: 799–804.
- Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I (2010) Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998–2005. *Thorax* 65: 310–4.
- Wu P, Lau EH, Cowling BJ, Leung CC, Tam CM, et al. (2010) The transmission dynamics of tuberculosis in a recently developed Chinese city. *PLoS One* 3;5(5): e10468.

Manuscript Number:

Title: Recurrences in Tuberculosis in a cohort of HIV-infected patients: the influence of highly active antiretroviral therapy

Article Type: Original Breve

Keywords: HAART, HIV; Recurrencia; Recaída; Tuberculosis.
HAART; HIV; Recurrence; Relapse; Tuberculosis.

Corresponding Author: Dr. Joan Pau Millet,

Corresponding Author's Institution:

First Author: Joan Pau Millet

Order of Authors: Joan Pau Millet; Angles Orcau; Marti Casals; Patricia Garcia de Olalla; Joan A Cayla

Abstract: ABSTRACT

Background: Little is known about recurrent tuberculosis (TB) among HIV-infected patients and the influence of highly active antiretroviral therapy (HAART).

Methods: A population-based retrospective longitudinal study of all HIV-infected TB patients in Barcelona (Spain) notified in 1987-2003 and followed until 2005 was performed. TB recurrence and HAART influence were analysed according to calendar period.

Results: Patients with no-treatment and those in pre-HAART had more risk of TB recurrence (RR:2.3;CI:1-5.8 and RR:4.8;CI:2-12).

Conclusions: HAART decreases probability of TB recurrence and it must be extended worldwide.

RESUMEN

Antecedentes: se conoce poco sobre recurrencias en tuberculosis (TB) en pacientes infectados por VIH y la influencia del tratamiento antiretroviral de gran actividad (HAART)

Métodos: estudio poblacional longitudinal retrospectivo de todos los pacientes con TB infectados por VIH en Barcelona (España) notificados entre 1987-2003 y seguidos hasta 2005. Se analizó la influencia del HAART sobre las recurrencias en TB según el periodo calendario.

Resultados: los pacientes sin antiretrovirales los del periodo pre-HAART tuvieron más riesgo de recurrencia en TB (RR:2.3;CI:1-5.8 y RR:4.8;CI:2-12).

Conclusiones: el HAART disminuye la probabilidad de recurrencia en TB por lo que debería extenderse su uso a nivel global.



Dr. Juan Pablo Millet
Epidemiology Service
Public Health Agency of Barcelona
Pza Lesseps, 1. 08023 Barcelona
E-mail: jmillet@aspb.es or
juampablomillet@gmail.com

Editor, EIMC

April 10th, 2012

Dear Editor,

In recent years additional new problems in controlling tuberculosis have been observed worldwide: HIV infection, rises in resistance to antibiotics and in recurrences, particularly in countries with high rates of tuberculosis among patients HIV-infected. Despite these problems are concentrated in low income countries, very little is known about recurrent tuberculosis in developed countries and the influence of HAART treatment. The rise in migratory movements and in international travel mean that this disease and its additional problems as recurrences must be considered a global problem. New investigations to know the tuberculosis recurrence status in every city and country must to be reinforced, specially those detecting the risk factors and the influence of HAART treatment.

The objective of this study was to measure the incidence of TB recurrence, and analyse the influence of HAART in Barcelona city among all TB and HIV-infected cases during the period 1987-2005. We believe studying recurrences and its risk factors will help to us and other developed countries to improve tuberculosis control and intervention strategies.

Very few studies about this matter have been completed. Consequently we are sending you the manuscript entitled, "**Recurrences in Tuberculosis in a cohort of HIV-infected patients: the influence of highly active antiretroviral therapy**" to be considered, if appropriate, for publication in your journal in the *Original breve* section.

This manuscript has not been previously published, it is not being revised for any other journal, and it will not be sent while under consideration for your journal. The authors who signed below agree with the content of the article, have participated in the study and subsequent revisions. We concur with the submission and subsequent revisions submitted by the corresponding author, and confirm there is no conflict of interest.

While waiting for your response we remain at your service for any questions or explanations.

Sincerely,

Pl. Lesseps, 1
08023 Barcelona
Tel. 93 238 45 55
Fax. 93 218 22 75



Juan Pablo Millet
Epidemiology Service
Public Health Agency of Barcelona (ASPB)

Joan A. Caylà.
Chief of Epidemiology Service
ASPB

Patricia Garcia de Olalla
Epidemiology Service . ASPB

Angels Orcau
Epidemiology Service. ASPB

Martí Casals
Epidemiology Service. ASPB

Recurrences in Tuberculosis in a cohort of HIV-infected patients: the influence of highly active antiretroviral therapy

Recurrencias en Tuberculosis en una cohorte de pacientes infectados por el HIV: influencia del tratamiento antiretroviral de gran actividad

Juan-Pablo Millet Vilanova (1, 2, 3), Angels Orcau Palau (1, 2), Martí Casals Toquero (1, 2, 4, 5), Patricia Garcia de Olalla (1, 2), Joan A. Caylà Buqueras (1, 2, 3)

(1) Epidemiology Service. Public Health Agency of Barcelona.

(2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.

(3) Departament de Pediatria, Ginecologia i Medicina Preventiva. Universitat Autònoma de Barcelona.

(4) Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

(5) Departament de Ciències Bàsiques, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain

§ **Corresponding author:** Juan-Pablo Millet. Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona. Address: Pza Lesseps, 1, 08023 Barcelona, Spain.

Tel: 0034 932384545 (ext 380). Fax: 0034 932182275.

La dirección de los diferentes autores es la misma que la del autor de correspondencia.

1
2 **Recurrences in Tuberculosis in a cohort of HIV-infected patients: the influence of**
3
4 **highly active antiretroviral therapy**
5
6
7

8
9 **Recurrencias en Tuberculosis en una cohorte de pacientes infectados por el HIV:**
10
11 **influencia del tratamiento antiretroviral de gran actividad**
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

ABSTRACT

Background: Little is known about recurrent tuberculosis (TB) among HIV-infected patients and the influence of highly active antiretroviral therapy (HAART).

Methods: A population-based retrospective longitudinal study of all HIV-infected TB patients in Barcelona (Spain) notified in 1987-2003 and followed until 2005 was performed. TB recurrence and HAART influence were analysed according to calendar period.

Results: Patients with no-treatment and those in pre-HAART had more risk of TB recurrence (RR:2.3;CI:1-5.8 and RR:4.8;CI:2-12).

Conclusions: HAART decreases probability of TB recurrence and it must be extended worldwide.

RESUMEN

Antecedentes: se conoce poco sobre recurrencias en tuberculosis (TB) en pacientes infectados por VIH y la influencia del tratamiento antiretroviral de gran actividad (HAART)

Métodos: estudio poblacional longitudinal retrospectivo de todos los pacientes con TB infectados por VIH en Barcelona (España) notificados entre 1987-2003 y seguidos hasta 2005. Se analizó la influencia del HAART sobre las recurrencias en TB según el periodo calendario.

Resultados: los pacientes sin antiretrovirales los del periodo pre-HAART tuvieron más riesgo de recurrencia en TB (RR:2.3;CI:1-5.8 y RR:4.8;CI:2-12).

Conclusiones: el HAART disminuye la probabilidad de recurrencia en TB por lo que debería extenderse su uso a nivel global.

INTRODUCTION

1
2 The morbidity and mortality of patients co-infected with tuberculosis (TB) and HIV
3
4 have been improved in the recent years due to the introduction of highly active
5
6 antiretroviral therapy (HAART) in many settings. In Spain HAART is free and was
7
8 extended to all population since 1997 (1-3). Different studies have shown that being
9
10 HIV-infected is a risk factor associated with TB recurrence and relapse (4-7). It is
11
12 suggested that patients under HAART have a lower risk of TB recurrence (5-7).
13
14
15 However, the impact on TB recurrence an the role of treatment in different eras
16
17 (HAART, pre-HAART and the period without antiretrovirals) from a population based
18
19 longitudinal study perspective, is still not well known. Therefore, the objective of this
20
21 study was to measure the incidence of TB recurrence, and analyse the influence of
22
23 HAART in Barcelona city among all TB and HIV-infected cases during the period
24
25 1987-2005.
26
27
28
29
30
31
32

METHODS

33
34
35 A population based retrospective longitudinal cohort study was performed in Barcelona
36
37 (Spain). All HIV-infected TB patients notified to Barcelona TB Prevention and Control
38
39 Program (TBPCP) who had initiated treatment between 1987-2003 were included. The
40
41 TBPCP involves a high coverage and active epidemiologic surveillance of TB cases. All
42
43 patients were residents of Barcelona (population according to the 1996 census was
44
45 1,508,805 inhabitants). The follow-up period lasted until December 31st, 2005.
46
47
48 Demographic and clinical data were obtained from the epidemiological questionnaire
49
50 used by TBPCP (3). Recurrence was defined as a new clinical and/or microbiological
51
52 diagnosis of TB in any patient who had correctly completed treatment for their first
53
54 episode, and who had been free of the disease for at least one year, otherwise they were
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 considered a relapse of the same episode. Because HAART is free and extended to all
2 population in Spain since 1997, we formed three groups according to the year of TB
3 diagnosis and assuming from a populational perspective that all patients were under the
4 recommended antiretroviral treatment according to the HAART calendar period or era:
5 HAART group of patients, patients diagnosed since 1997; pre-HAART group, patients
6 diagnosed from 1993 to 1996; and patients without antiretroviral treatment (NoART),
7 all of whom TB diagnostic was until 1992. Other analysed variables were age and sex.
8 In the data collection and checking process, information from the TB and AIDS
9 registers of the city was compared. Since most of the people who move usually go to
10 other areas of Catalonia, the TB register, and the Mortality Register of Catalonia served
11 to check for possible recurrence events among patients who had moved away from
12 Barcelona during the follow-up period.

13 A descriptive analysis of the variables were performed. Quantitative variables were
14 described using medians and ranges. The duration of follow-up was calculated as the
15 interval from the date when TB treatment was initiated until recurrence, death, moved
16 away (transferred), or the end of the study. In calculating density of recurrence
17 incidence, the denominator was person-years of follow-up (PY). We calculated the
18 Incidence and Relative Risk (RR) with a Confidence Interval of 95% (CI) and estimated
19 the probability of recurrence among the three groups with Kaplan-Meier (KM) method
20 to construct survival curves at univariate level, with differences between curves
21 assessed with the Log-rank test, considering a p-value < 0,05 as statistically significant.

22 **RESULTS**

23 A total of 1,865 patients were analysed during the study period, 444 (23.8%) in the
24 HAART group, 665 (35.7%) in the pre-HAART group, and 756 (40.5%) patients in the

1 noART group. The median age (Range) of the HAART group was 36 (19-88) years, and
2 32 (19-72) years for the pre-HAART group (p=0.04). The median age in the NoART
3 group was 30 (16-70) years with no statistically significant differences with the pre-
4 HAART group (p=0.09). Males were more frequent in all groups, at 81, 83 and 84%,
5 respectively (Figure 1).
6
7
8
9

10
11 Among 61 recurrences, incidence was 0.39 events per 100 person year of follow-up
12 (PY) with HAART, 0.92 PY with pre-HAART and 1.9 PY with NoART group. The
13 Pre-HAART group had two times more risk of TB recurrence than the HAART group
14 (RR: 2.3; CI 1-5.8) and NoART almost five times compared to the HAART group (RR:
15 4.8; CI 2-12). Differences in KM curves were observed between the three groups (p
16 value < 0,001) (Figure 2).
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28 **DISCUSSION**

29 This study shows that HIV-infected patients under HAART have a lower risk of TB
30 recurrence compared to patients under antiretroviral mono or biotherapy, and patients
31 with no antiretroviral treatment. Moreover, patients with noART had five times more
32 risk for TB recurrence compared to patients under HAART. Differences in age among
33 groups could be explained by the high mortality in the pre-HAART period and the
34 increased survival after the extension of HAART treatment (8). Regarding to sex, males
35 were more frequent in all groups probably due to the influence of main route of HIV-
36 infection (male who had sex with male and injecting drug use practice are preferently
37 used among males) (9-10).
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

54 This high TB recurrence rate among HIV-infected patients without HAART is still
55 higher in high burden TB countries such are those in the sub-saharian Africa. Our high
56 recurrence rate could still be much higher if the survival of these patients would be
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 better (10-12). That HIV-infection is a risk factor for TB recurrence was already
2 described in high TB and low TB incidence settings such as South Africa, United
3 States, England, Wales or Spain among others (4-7, 10, 13). However, little studies have
4 assessed the implication of antiretroviral treatment on TB recurrence from a
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

22 TB recurrence is an important problem for TB control and well related to the HIV
23 status. Besides to intensification of TB case finding and proper case treatment and
24 contact chemoprophylaxis, the TB burden could be decreased with the HAART
25 extension worldwide, but especially in countries with high TB incidence and HIV-
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

37 REFERENCES

- 39 1 World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2011. Geneva: WHO, 2011.
40 Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf
41
42
- 43 2 European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) and WHO.
44 Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe, 2012. Available at:
45 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
46
47
- 48 3 Agencia de Salud Pública de Barcelona. La tuberculosi a Barcelona. Informe 2010.
49 Available at: http://www.aspb.es/quefem/docs/Tuberculosi_2010.pdf
50
51
- 52 4 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P.
53 HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study
54 in South African mineworkers. *Lancet* 2001; 358: 1687-93.
55
- 56 5 Pettit AC, Kaltenbach LA, Maruri F, Cummins J, Smith TR, Warkentin JV, Griffin
57 MR, Sterling TR. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent
58 tuberculosis in a low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Jul;15(7):906-11.
59
60
61
62
63
64
65

1 6 Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent
2 tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. *Thorax* 2010;65:310-14

3 7 Pascopella L, Deriemer K, Watt JP, Flood JM. When tuberculosis comes back: who
4 develops recurrent tuberculosis in California? *PLoS One*. 2011;6(11):e26541. Epub
5 2011 Nov 1.

6 8 Català L, Orcau A, García de Olalla P, Millet JP, Rodríguez A, Caylà JA and the TB-
7 HIV working group. Survival in the HAART era in a large cohort of HIV-infected
8 tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011 15 (2):263-269.

9 9 Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A
10 prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human
11 immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1989;320:545-50.

12 10 Millet JP, Orcau A, Garcia de Olalla P, Rius C, Casals M, Caylà J. Tuberculosis
13 Recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *JECH*
14 2009; 63:799-804.

15 11 Nicholas S, Sabapathy K, Ferreyra C, Varaine F, Pujades-Rodríguez M; AIDS
16 Working Group of Médecins Sans Frontières. Incidence of tuberculosis in HIV-infected
17 patients before and after starting combined antiretroviral therapy in 8 sub-Saharan
18 African HIV programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Aug 1;57(4):311-8.

19 12 Takarinda KC, Harries AD, Srinath S, Mutasa-Apollo T, Sandy C, Mugurungi O.
20 Treatment outcomes of adult patients with recurrent tuberculosis in relation to HIV
21 status in Zimbabwe: a retrospective record review. *BMC Public Health*. 2012 Feb
22 13;12:124.

23 13 Cacho J, Pérez Meixeira A, Cano I, Soria T, Ramos Martos A, Sánchez Concheiro
24 M, et al. Recurrent tuberculosis from 1992 to 2004 in a metropolitan area. *Eur Respir J*
25 2007;30:333-7.

26 14 van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA et al.

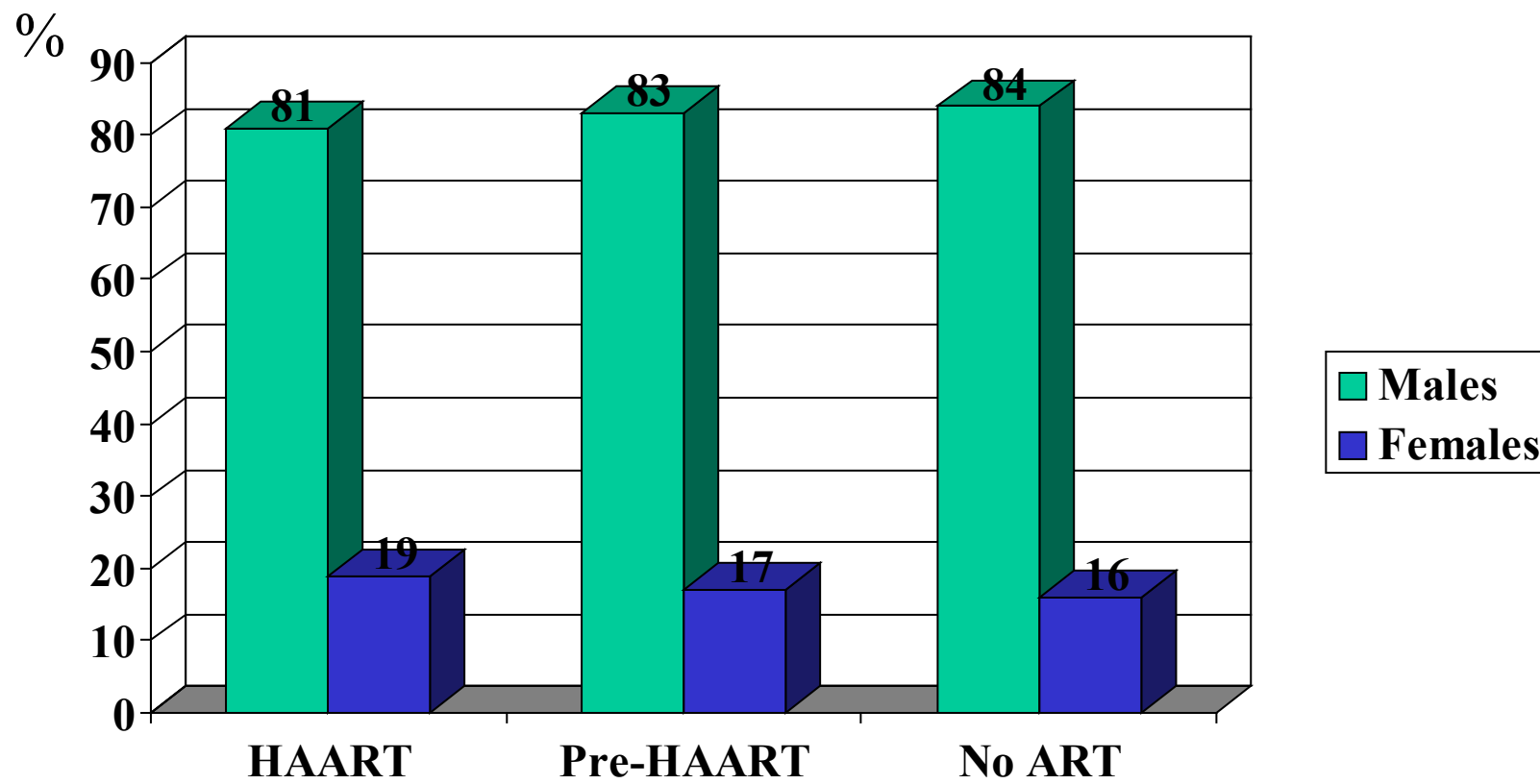
27 Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N*

28 *Eng J Med* 1999; 341: 1174-79.

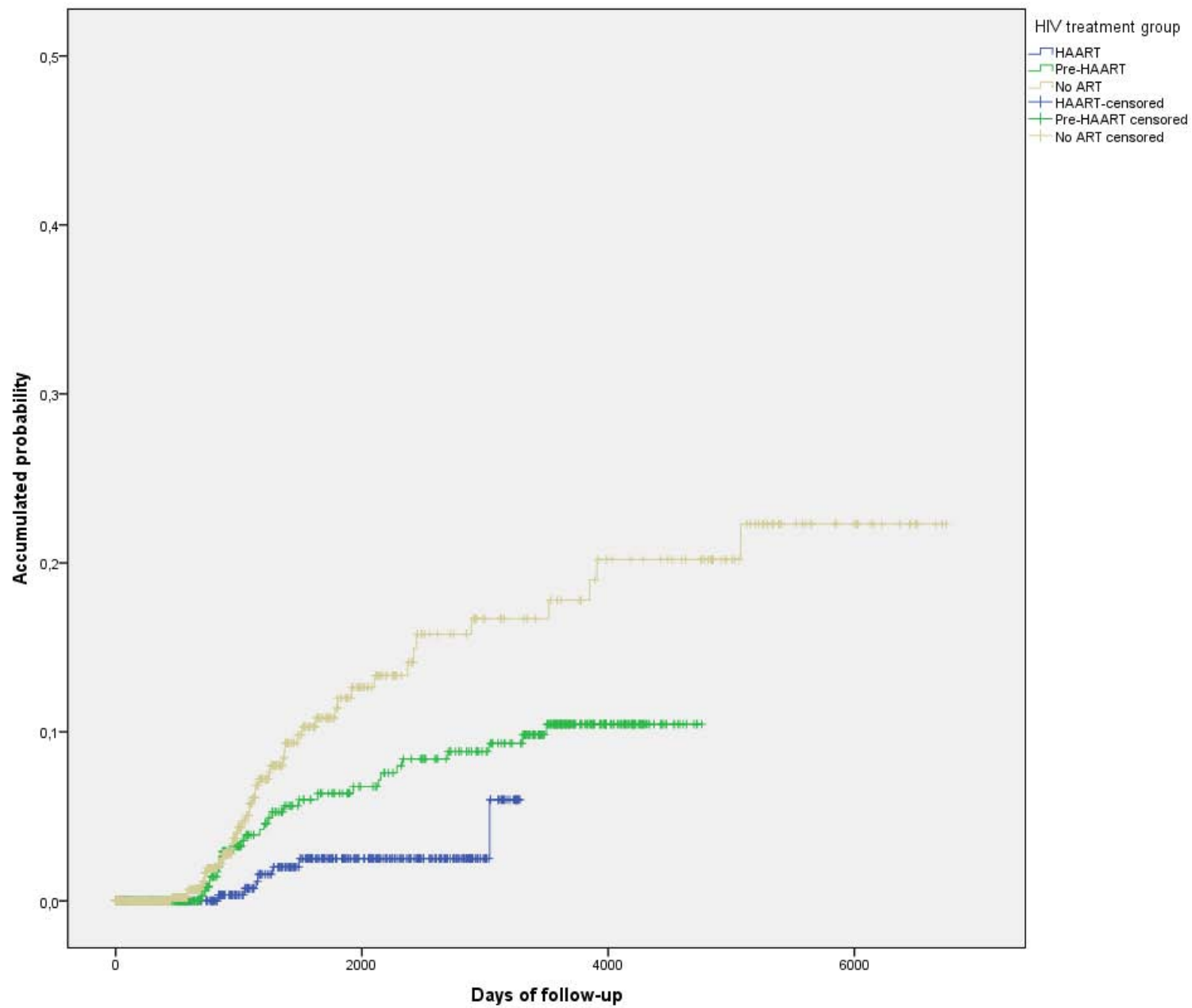
FIGURES

Figure 1: Bar diagram for sex distribution by highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-infected tuberculosis patients. Barcelona 1987-2005.

Figure 2: Kaplan Meier curve. Risk of recurrence by highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-infected tuberculosis patients. Barcelona 1987-2005. Log-rank test: $p\text{-value} < 0.001$.



Figuras (Figures)



Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or reactivation.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Article
Full Title:	Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or reactivation.
Short Title:	TB recurrence: reinfection or reactivation
Corresponding Author:	Juan-Pablo Millet, MD, MPH Public Health Agency of Barcelona Barcelona, SPAIN
Keywords:	Epidemiology; Incidence; Reactivation; Recurrence; Reinfection; Risk factors; Survival analysis; Tuberculosis.
Abstract:	<p>Background: Tuberculosis (TB) recurrence can be due to reinfection or reactivation. The contribution of each one to overall TB incidence is not well-known as the factors which are associated. The aim was to establish the recurrence rate of TB in Barcelona, the risk factors associated and the role of reinfection.</p> <p>Methods: A population-based retrospective longitudinal study was performed in Barcelona, Spain. Pulmonary and mixed TB patients who completed treatment and had smear positive culture between 2003-2006 were retrospectively followed-up until December 31st, 2009 by the TB Control Program. Socio-demographic, clinical, microbiological and treatment variables were obtained from the TB Program. The incidence rate of recurrence was calculated per person-year of follow-up (py). Kaplan-Meier and Cox regression methods were used for the survival analysis, calculating the hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CI).</p> <p>Results: A total of 1,823 TB cases were identified, 971 of them fulfilled the inclusion criteria and 13 (1.3%) had recurrent TB. The recurrence rate was 341 cases per 100.000 py, thirteen times higher than the incidence of TB in the general population. Likelihood of TB recurrence at 1st, 3rd and 5th year of follow-up was 0.1%, 1.4% and 1.6%, respectively. Factors associated with a greater risk of recurrence were HIV (HR: 4.3; CI:1.3-14), living in the inner city district (HR: 3.8, CI:1.3-11) and having previous history of TB (HR: 5.3, CI:1.7-16). Genotyping study of recurrent cases was available in 6 patients (3 reinfections and 3 reactivations).</p> <p>Conclusion: The TB recurrence rate in Barcelona is low and most episodes occur in the first three years. Patients at higher risk of recurrence are those co-infected with HIV, or living in neighborhoods with high TB incidence or with a previous history of TB. When available, genotyping studies help to know whether the recurrence is due to reinfection or TB reactivation.</p>
Order of Authors:	<p>Evelyn Shaw</p> <p>Juan-Pablo Millet, MD, MPH</p> <p>Angels Orcau</p> <p>Marti Casals</p> <p>Jose-Maria Miro</p> <p>Joan A Cayla</p>
Suggested Reviewers:	<p>Lorna Bozeman TB Division Elimination. CDC. LLB1@cdc.gov Great expertise in TB research and previous publication in Recurrent tuberculosis in the USA and Canada</p>

	<p>Jose-Maria Garcia Saint Agustin Hospital. Aviles, Spain josemaria.garcia@sespa.princast.es An specialist in TB clinician with a high expertise in TB programs and publications in a different areas.</p>
	<p>Timothy Sterling Vanderbilt University timothy.sterling@vanderbilt.edu A very well recognized TB investigator in many areas. He also has published in risk factors for tuberculosis recurrence in USA.</p>
Opposed Reviewers:	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Dr. Joan A. Caylá
Dr. Juan Pablo Millet
Epidemiology Service
Public Health Agency of Barcelona
Pza Lesseps, 1. 08023 Barcelona
E-mail: jmillet@aspb.es or
juampablomillet@gmail.com

Editor, Plos One

Mars 19th, 2012

Dear Editor,

In recent years additional new problems in controlling tuberculosis have been observed worldwide: HIV infection, rises in resistance to antibiotics and in recurrences, particularly in countries with high rates of tuberculosis among patients HIV-infected. Despite these problems are concentrated in low income countries, very little is known about recurrent tuberculosis in developed countries. The rise in migratory movements and in international travel mean that this disease and its additional problems as recurrences must be considered a global problem. New investigations to know the tuberculosis recurrence status in every city and country must to be reinforced, specially those detecting the risk factors. An awareness of the risk factors of recurrent tuberculosis should help us to determine the most vulnerable populations in order to centre present and future interventions in public health.

The objective of this study was to determine the probability of tuberculosis recurrence and the associated risk factors among cured patients in a city with moderate tuberculosis incidence like Barcelona (Spain). We believe studying recurrences and its risk factors will help to us and other developed countries to improve tuberculosis control and intervention strategies.

Very few studies about this matter have been completed specially with genotyping information. Consequently we are sending you the manuscript entitled, "Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or reactivation" to be considered, if appropriate, for publication in your journal.

The authors who signed below agree with the content of the article, have participated in the study and subsequent revisions. We concur with the submission and subsequent revisions submitted by the corresponding author, and confirm there is no conflict of interest.

While waiting for your response we remain at your service for any questions or explanations.

Pl. Lesseps, 1
08023 Barcelona
Tel. 93 238 45 55
Fax. 93 218 22 75



1
2
3
4
5
6
7 Sincerely,
8
9

10
11
12 Juan Pablo Millet
13 Epidemiology Service
14 Public Health Agency of Barcelona (ASPB)
15

Joan A. Caylà.
Chief of Epidemiology Service
ASPB

16
17
18 Evelyn Shaw
19 Epidemiology Service . ASPB
20

Angels Orcau
Epidemiology Service. ASPB

21
22
23 Martí Casals
24 Epidemiology Service. ASPB
25

Jose-María Miró
Infectious Disease Service.
Hospital Clinic Universitari-
IDIBAPS- of Barcelona.
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or reactivation.

Short Title: TB recurrence: reinfection or reactivation

Evelyn Shaw (1), Juan-Pablo Millet (1,2,3, §), Àngels Orcau (1,2, §) , Martí Casals (1,2,4,5), Jose M^a Miró (6), Joan A. Caylà (1,2) and the Barcelona Tuberculosis Recurrence Working Group*.

(1) Epidemiology Service. Public Health Agency of Barcelona.

(2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.

(3) Departament de Pediatria, Ginecologia i Medicina Preventiva. Universitat Autònoma de Barcelona.

(4) Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

(5) Departament de Ciències Bàsiques, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain

(6) Infectious Diseases Service. Hospital Clinic Universitari – IDIBAPS of Barcelona.

*** Barcelona Tuberculosis Recurrence Working Group:**

Rafael Vidal (Servei de Pneumologia, Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, Spain), Maria Teresa Tórtola and Nuria Martín (Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, Spain.), José A. Martínez (Infectious Diseases Service, Hospital Clinic Universitari – IDIBAPS. Barcelona, Spain), Julià González, Griselda Tudó and Sonia Borrell (Servicio de Microbiología, Hospital Clínic Universitari- IDIBAPS. Barcelona, Spain), José L. López-Colomé and Francesca Sánchez (Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar. Barcelona, Spain, Margarita Salvadó (Servicio de Microbiología del Hospital del Mar. Barcelona, Spain), M^a Antonia Sambeat and Virginia

1 Pomar (Servicio Enfermedades Infecciosas, Hospital de Sant Pau. Barcelona, Spain), Pere
2 Coll and Montse Español (Servicio de Microbiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona,
3 Spain), M^a Ángeles Jiménez, Cèlia Milà and M^a Luiza de Souza (Unidad de Prevención y
4 Control de la Tuberculosis. Barcelona, Spain).
5
6
7
8
9
10

11
12 **§ Corresponding author:** Juan-Pablo Millet. Epidemiology Service, Public Health Agency
13 of Barcelona. Address: Pza Lesseps, 1, 08023 Barcelona, Spain.
14

15 Tel: 0034 932384545 (ext 380). Fax: 0034 932182275.
16

17 E-mail: jmillet@aspb.es, juampablomillet@gmail.com.
18
19
20
21
22
23

24 **Funding:** This work was supported by CIBER de Epidemiología y Salud Pública,
25 (CIBERESP), Spain. The funders had no role in study design, data collection and analysis,
26 decision to publish, or preparation of the manuscript.
27
28
29
30
31
32
33

34 **Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 **Abstract:**
2
3

4 **Background:** Tuberculosis (TB) recurrence can be due to reinfection or reactivation. The
5 contribution of each one to overall TB incidence is not well-known as the factors which are
6 associated. The aim was to establish the recurrence rate of TB in Barcelona, the risk factors
7 associated and the role of reinfection.
8
9

10 **Methods:** A population-based retrospective longitudinal study was performed in Barcelona,
11 Spain. Pulmonary and mixed TB patients who completed treatment and had smear positive
12 culture between 2003-2006 were retrospectively followed-up until December 31st, 2009 by
13 the TB Control Program. Socio-demographic, clinical, microbiological and treatment
14 variables were obtained from the TB Program. The incidence rate of recurrence was
15 calculated per person-year of follow-up (py). Kaplan-Meier and Cox regression methods were
16 used for the survival analysis, calculating the hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals
17 (CI).
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 **Results:** A total of 1,823 TB cases were identified, 971 of them fulfilled the inclusion criteria
31 and 13 (1.3%) had recurrent TB. The recurrence rate was 341 cases per 100.000 py, thirteen
32 times higher than the incidence of TB in the general population. Likelihood of TB recurrence
33 at 1st, 3rd and 5th year of follow-up was 0.1%, 1.4% and 1.6%, respectively. Factors
34 associated with a greater risk of recurrence were HIV (HR: 4.3; CI:1.3-14), living in the inner
35 city district (HR: 3.8, CI:1.3-11) and having previous history of TB (HR: 5.3, CI:1.7-16).
36 Genotyping study of recurrent cases was available in 6 patients (3 reinfections and 3
37 reactivations).
38
39
40
41
42
43
44
45
46

47 **Conclusion:** The TB recurrence rate in Barcelona is low and most episodes occur in the first
48 three years. Patients at higher risk of recurrence are those co-infected with HIV, or living in
49 neighborhoods with high TB incidence or with a previous history of TB. When available,
50 genotyping studies help to know whether the recurrence is due to reinfection or TB
51 reactivation.
52
53
54
55
56

57 **Key words:** Epidemiology; Incidence; Reactivation; Recurrence; Reinfection; Risk Factors;
58 Survival analysis, Tuberculosis.
59
60
61
62
63
64
65

INTRODUCTION

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Recurrence of tuberculosis (TB) can be due to a regrowth, known as reactivation, of the same strain of *Mycobacterium tuberculosis*, which caused the previous episode, or a reinfection through a different strain. The data reported so far suggest that the recurrence rate in countries with a low incidence of TB is low and the main cause is the reactivation of a previous cured episode [1-3]. However, in countries with a high incidence of TB, the recurrence rate is elevated, being reinfection the principal cause [4], especially when the coexisting prevalence of human immunodeficiency virus (HIV) is high as well [5]. Few studies have been carried out in medium incidence countries, but they suggest that although the most common cause of recurrence is reactivation, the reinfection rate could still play an important role [6, 7]. Therefore, these findings lead to the idea that the relative contribution of recurrent TB on the overall annual incidence of TB, as well as the influence of either reactivation or reinfection, is likely to vary between different scenarios depending on epidemiological features [1-8].

The knowledge of epidemiological and microbiological characteristics of recurrent TB is an important issue for public health programs because it permits to apply appropriate health control strategies in each context [9]. In the last decades many large cities in developed countries have had important demographic changes especially related to the dynamics of HIV-infection and the arrival of immigrants coming from high-burdened TB countries. Consequently, to know the characteristics and outcomes of TB cases in each population is necessary to indicate to the local public health programs which strategies should be implemented to fight TB successfully. Barcelona had a median incidence of TB of 26.3 per 100,000 inhabitants during 2003-2008. Nevertheless, in some neighborhoods as the inner city district, among whose residents there is a significant proportion of subjects with the lower incomes, the incidence of new TB cases was over 100 per 100,000 inhabitants [10].

1 The relative contribution of both TB reinfection and reactivation to the overall TB
2 incidence is not as well-known as the risk factors that associated to recurrent TB. This
3 longitudinal study aims to assess the incidence of recurrent TB in a retrospective, large cohort
4 of TB cases and to identify its epidemiological risk factors and microbiological features.
5
6
7
8
9

10 11 **METHODS**

12 13 **Ethics statement**

14
15
16 Demographic and clinical data were obtained from the epidemiological questionnaire
17 used by the Barcelona TB Prevention and Control Program (TBPCP). For the study purposes,
18 all data were recorded and analysed anonymously. The analysis was carried out
19 retrospectively and involved data collected on a routine basis within the National
20 Tuberculosis Plan approved by the Spanish Ministry of Health. Therefore, no informed
21 consent was required. Ethics approval was obtained from Clinical Research Ethics Committee
22 of the Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS). All data were treated in a strictly
23 confidential manner following the ethical principles of the Helsinki Declaration of 1964
24 revised by the World Medical Organization in Edinburgh, 2000 and the Organic Law 15/1999
25 of Data Protection in Spain.
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

44 **Setting**

45
46 The study was conducted in Barcelona (Catalonia, Spain), an urban area of 100.4
47 square km, whose census population was of 1,508,805 inhabitants in 2008 living in an area
48 of 100.4 square km [11]. A TBPCP has been operating in the city for over 25 years.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Study design and population

1
2 This retrospective population-based cohort study included pulmonary and mixed TB
3
4 patients detected by the TBPCP with at least one smear positive culture for *M. tuberculosis*,
5
6 who started treatment between January 1, 2003 until December 31, 2006, and who lived in
7
8 Barcelona during the study periode. Those TB cases who completed the whole treatment
9
10 course prescribed according to the recommendations of the European Treatment Outcome
11
12 Definition, were selected and followed to determine the recurrence rate and its associated risk
13
14 factors. The follow-up finished as December 31st, 2009. At that date, all cases were classified
15
16 either as recurrence or censored . As censored cases there were included those patients who, at
17
18 the end of the follow-up period, remained cured, had died migrated or who were not found
19
20 (lost to follow-up).
21
22
23
24
25
26
27
28

Definitions

29
30 A “definite TB case” was identified using the recommended international
31
32 nomenclature: a patient was considered to have TB if the culture was positive for *M.*
33
34 *tuberculosis* complex. All patients who completed TB treatment, regardless of the negative
35
36 culture conversion availability, were considered cured. According to the CDC and the
37
38 Spanish recommendations for TB surveillance^{12,13}, TB recurrence was defined as any new
39
40 clinical and/or microbiological TB diagnosis presented by patients who had completed their
41
42 treatments, being proven that they had been TB disease-free for at least one year since that
43
44 treatment completion was registered [12, 13]. When the disease relapsed within 12
45
46 consecutive-month period after the therapy was completed, it was counted as the same TB
47
48 episode.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Variables and information sources

As previously described [8], all data were obtained from the epidemiological surveys performed by public health nurses on all TB cases reported to the Barcelona TBPCP. The Epidemiology Service collects all TB and AIDS cases voluntarily notified by physicians, but also performs active surveillance for undeclared, or subnotified cases, as those coming from microbiology services, hospital discharge reports, city mortality and social services registries). Socio-demographic variables studied were age, sex, country of birth (foreign-born or Spain-born), city district of residence (inner-city or other), homelessness, prison history, smoking, alcohol abuse and injecting drug use (IDU). Clinical variables were HIV-infection, TB recurrence, and type of TB (pulmonary or mixed forms). Microbiological and treatment variables were smear test results, type and extent of resistance, if any (none, primary or secondary, multi-drug resistance to first-line drugs -MDR), and previous TB treatment.

After disease being confirmed, those patients included into this research were actively followed to verify their vital status at the end of the study period, as well as to identify any recurrent TB episode reported together the Barcelona Program or Catalonia region and/or the date of their transfer to another TB Program. Hospital records, primary health care registries, the city census and mortality registry, and the Program of Drug Abuse in Barcelona were the sources of information reviewed in order to minimize the number of patients lost to follow-up and avoid duplicate information. At the end of the study, patients were considered lost to follow-up when neither vital status nor data about leaving the city were available.

Laboratory Methods

M. tuberculosis was identified by conventional standardized methods [14]. The molecular study of the strains was centralized in one of the six participating centers. Extraction of the mycobacterial DNA and the IS6110-based restriction fragment length polymorphism (RFLP) technique were performed using the proper standardized protocols.

1 The IS6110 fingerprint patterns were analyzed with whole-band analyzer software (version
2 3.2.2; BioImage, Inc., Ann Arbor, MI) by using the unweighted-pair group method with
3
4 arithmetic means and the Dice coefficient. Isolates were grouped into the same RFLP cluster
5
6 when they showed identical RFLP patterns (equal numbers of IS6110 bands at identical
7
8 positions). All isolates with ≤ 6 IS6110 bands belonging to an RFLP cluster underwent
9
10 mycobacterial interspersed repetitive unit 12 (MIRU12) typing to provide a second molecular
11
12 marker as did those isolates with ≥ 6 IS6110 bands that differed in a unique band [15-17].
13
14
15
16
17
18

19 **Statistical analysis**

20
21 A descriptive analysis of the cohort was performed . The median and percentiles 10-90
22
23 were calculated for quantitative variables. Frequency tables and Pearson's chi-squared test
24
25 were used for categorical variables and two-sided Fisher's Exact tests when expected
26
27 frequencies were less than five. Non-parametric continuous variables were analyzed using the
28
29 Mann-Whitney U-test.
30
31

32
33 The recurrence incidence in cases per 100,000 person-years of follow-up was
34
35 calculated for the overall population and for some relevant subgroups (IDU, HIV, Immigrants,
36
37 MDR-TB, Inner city district and previous TB). The Rate ratio was calculated considering the
38
39 relation between the recurrence rate and the median incidence rate in general population
40
41 during the study period. The denominator consisted of the sum of the follow-up periods
42
43 comprised within the date when TB treatment was finalized until the recurrence, death, moved
44
45 away (transferred), or the end of the study occurred.
46
47
48
49

50
51 Recurrence curves were estimated using the Kaplan–Meier method. Different groups
52
53 of interest were compared using the log rank test. Univariate and multivariate analysis were
54
55 performed using Cox's proportional hazards model. The variables which either showed an
56
57 association (with a p-value < 0.10), or had epidemiological interest at the univariate, were
58
59 included in the multivariate analysis. *Hazard Ratios* (HR) were used as the measure of
60
61
62
63
64
65

1 association, and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated. A backward stepwise
2 inclusion approach was used. The proportionality of risks in the Cox model was verified using
3 a Schoenfeld residuals plot. Test results were considered to be statistically significant when the
4 resulting p-value was <0.05. All the analyses were performed using SPSS 18.0 and the
5 statistical package R (The R foundation for Statistical computing), version 2.9.0.
6
7
8
9
10

11 **RESULTS**

12 **Cohort selection**

13 Figure 1 shows the cohort selection flow-chart. A total of 1,823 TB cases were
14 identified in the study period, 971 of which fulfilled the inclusion criteria and constituted the
15 study cohort.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

29 **Cohort description**

30 The median age (range) in the cohort was 38 years (22-70), 65% of TB patients were
31 men. Information on drug susceptibility testing (DST) was not available in 194 (20%)
32 patients. A subanalysis of this group didn't show differences with the rest of the cohort except
33 for immigrant status, in which condition DST had been performed more frequently. There
34 were 9 (1%) isolations of MDR-TB and none of XDR-TB. Table 1 describes the clinical
35 characteristics of the cohort.
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

47 The median follow-up time was 4 years (2.2-5.9). At the end of the study period, 824
48 (84.9%) cases correctly completed the prescribed treatment, 84 (8.6%) died, 27 (2.8%)
49 moved, and 24 (2.4%) were lost to follow-up (Figure 1). TB recurrence occurred in 13 (1.3%)
50 cases, being the median time (range) of follow-up when this event occurred 2.4 years (0.8-4.5).
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Recurrence rates

1
2 The overall incidence of recurrent TB episodes in the cohort was 341 per 100,000 py.
3
4 The likelihood of TB recurrence at 1st, 3rd and 5th year of follow-up was 0.1%, 1.4% and
5
6 1.6%, respectively. The incidence rate was higher in patients with HIV-coinfection, among
7
8 those living in the inner city district and in patients with previous history of TB. The
9
10 recurrence rate among IDU, HIV-infected and MDR-TB patients was 1123, 1492, and 4166
11
12 per 100,000 py, respectively. Among immigrants and patients with a previous history of TB,
13
14 recurrence was 307 and 1712 per 100,000 py, respectively (Table 2 and Figure 2).
15
16
17
18
19
20

Factors associated with recurrence

21
22 The following factors were significantly associated with recurrence on a univariate
23
24 level: living in the inner city district, alcohol abuse, IDU, HIV-coinfection, having previous
25
26 history of TB and having an infection with MDR-TB. Of those, living in the inner city district
27
28 (HR: 3.8, CI 1.3-11, p=0.02), HIV-coinfection (HR: 4.3; CI 1.3-14, p=0.02) and having
29
30 previous history of TB (HR: 5.3, CI 1.7-16, p<0.01) were identified as independent factors
31
32 with increased risk for recurrence (Table 3).
33
34
35
36
37
38
39
40

Reinfection and Reactivation

41
42 The molecular study of recurrences was available in 6 out of 13 cases. Of these, 3 were
43
44 reinfections, 3 reactivations. The remnant 7 had negative or unavailable TB culture (Figure 1).
45
46 Reactivation was seen in two patients with cavitary pulmonary TB who received six months
47
48 of anti-TB treatment (one of them was HIV-positive). The other reactivation occurred in a
49
50 patient with immunosuppressive treatment who received eight months of anti-TB drugs.
51
52 Reinfection was seen in a non-Spanish-born patient who lived in the inner city, in a Spanish-
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 born with diabetes and in another Spanish-born patient with previous history of TB treatment.

2 None of the reinfected cases were HIV-positive nor IDU either.
3
4
5
6

7 **DISCUSSION**

8
9 The study showed an overall incidence of recurrent TB in patients who completed TB
10 therapy and were considered cured during the study period of 341 per 100,000 person-year
11 (py). Patients who lived in the inner city district, had HIV-coinfection or had a previous
12 history of TB had a higher risk for recurrence. Most of the recurrences occurred in the first
13 three years of the study.
14
15
16
17
18
19
20

21 Panjabi et al. [18] in a systematic review of prospective cohort studies and randomised
22 clinical trials carried out mostly in 90's estimated a median recurrence rate in low incidence
23 countries at 12 months post treatment completion, of 1780 per 100,000 py (range 1000-4000),
24 more than five times higher than that observed in this study. Recently, Crofts et al. [19]
25 investigated recurrences in England and Wales between 1998-2005. They found a recurrence
26 incidence, in culture-confirmed pulmonary cases which completed treatment, of 660 per
27 100,000 py (incidence of TB in general population, 13 cases per 100,000 population in 2007).
28 Likewise, Dobler et al. [20] in New South Wales, Australia, reported a recurrence incidence
29 between 1994-2006, in culture positive patients who had completed treatment, of 71 per
30 100,000 py (incidence of TB in general population of 6,5 per 100,000 population in 2005).
31 Given the median incidence of TB in Barcelona during the study period, 26.3 per 100,000
32 population, which is between two fold and fourfold the incidence referred in the countries
33 above we can conclude that currently Barcelona has one of the lowest recurrent TB rate.
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52

53 The findings also highlight a recurrent rate 13 times higher than the incidence of TB in
54 general population suggesting that a new case of TB is more frequent in persons who have
55 had a previous TB episode, a matter already has been described in studies elsewhere [8, 19,
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

20]. It also points out that recurrence rate is not equal for the whole population with TB, since differs in different scenarios as occurred in individuals with HIV-infection, in which this rate was 50 times higher than incidence in general population. Therefore, physicians in their daily practice should take into account not only that previous TB history increases the risk of recurrence but this risk also varies according to the patient risk group.

Within the factors the study found as enhancers of recurrence risk, HIV-infection has been previously identified both, in high and low TB incidence countries such as South Africa, China, Spain, Australia, USA, England and Wales [3, 5, 18-25]. Most recurrences after successful TB treatment are due to exogenous reinfection in HIV-infected patients probably because the possibility of exposure to another strain in a low incidence area is lower than the probability of relapse [24, 25]. As commented by Pettit et al. [24], the higher rate of reinfection among HIV patients may be related to an increase in exposure and subsequent increased risk for disease progression. In our setting, just one strain was available in the current study and strains were not available in the other three HIV cases. It was a reactivation in accordance with findings in areas with low TB incidence [1, 3, 26].

Regarding to the district, in this study microbiological data were available in three out of the six cases of recurrence in the inner city district, two were reactivations and one was a case of reinfection. The higher risk for persons who live in inner city district where the TB incidence rate is higher than 100 cases per 100,000 population could be explained by a greater contact between individuals because of crowding and poor living conditions. According to this greater incidence rate it should expect that reinfection was the principal cause of recurrence as it has been described in previous studies [4, 5, 21].

This study also noted that individuals who have one or more previous episodes of TB have an increased risk of recurrence also even when had completed specific therapy and were given as cured. This risk factor has been identified previously in a study conducted in South

1 Africa [22], although the authors found that association in the subgroup of patients which had
2 defaulted therapy and not in the subgroup of patient who completed treatment. Moreover,
3
4 Sonnenber et al. [5] described in HIV-negative patients that the risk of TB recurrence was
5
6 higher in the group with a previous TB episode compared to the group with no previous TB
7
8 history. The fact is that our study carried out in a setting with much lower incidences of TB
9
10 has associated this factor with fivefold risk of a recurrence strengthening the thought that
11
12 there is probably a subgroup of individuals that might be different from an immunity point of
13
14 view, against TB.
15
16
17
18

19 A previous study performed in Barcelona in the 90's found IDU, being immigrant and
20
21 male as an independent factors related to TB recurrence [8]. This factors were not found in
22
23 this study probably due to the success of DOT incorporation to the methadone maintaining
24
25 program in the 90s and the incorporation of the community health workers at the beginning of
26
27 2000 to the TBPCP for the immigrants follow-up and the performance of contact tracing [27].
28
29 The decrease in recurrence rate from this study 341,000 cases per 100,000 inhabitants
30
31 compared to the previous 1995-1997 cohort (530,000 cases per 100,000 inh) could be also
32
33 due to the extension and free access to HAART therapy in Spain since 1996-1997 [8].
34
35
36
37
38

39 Though there are few studies carried out in medium incidence countries which analyse
40
41 in a population based epidemiological study such a large number of cases of TB with a
42
43 completed TB therapy, the study has some weaknesses. First of all, the low number of
44
45 recurrent TB cases and the high number of cases without the genotyping due to the negative
46
47 culture or missing isolate. Second, 23 persons had been lost for follow-up (2% of the sample).
48
49 Most of them belonged to groups well known as having higher risk for recurrence so our
50
51 recurrence rate might be underestimated. However, given the small size of the group it should
52
53 not have a significant influence on the risk factors associated to recurrence in the study.
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

1 in those people who migrated during the study period, although when one analyses this group
2 have not any difference with general cohort. Another limitation is the impossibility to
3 differentiate a reinfection from the same strain and consider the case as a reactivation, and a
4 cases considered as a reinfections are actually cases of reactivation. Finally, as other
5 epidemiological based studies, the lack of CD4 cell count HAART data were not reported and
6 could act as a confounder for HIV-infected patients.
7
8
9
10
11
12
13

14 In conclusion, our study shows that TB recurrence in Barcelona is low and patients
15 with higher risk of recurrence are those with HIV infection, who lives in neighborhoods with
16 high incidence of TB or who have previous history of TB. In our knowledge this is the first
17 study which notes the fact of having previous history of TB as a risk factor to have a new
18 episode independently to where he/she lives or having impaired immunity. Although further
19 studies specially focused in this group of persons are required, physicians might be aware that
20 a person with previous history of TB is in higher risk for recurrence even when therapy has
21 been completed and patient is considered cured.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 **Acknowledgments**

39 Many thanks to all the health and administrative personnel of the Epidemiology
40 Service, Public Health Agency of Barcelona (PHAB), specially the nurse and community
41 health workers personnel, without whom this work would not have been possible. Thanks to
42 Dr. Anna Rodés and Elsa Plasència (Generalitat de Catalunya). Thank you also to Gloria
43 Ribas of the Mortality Register of Catalonia, Servei d'Informació i Estudis de la Direcció
44 General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

57 **Author Contributions:**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Conceived and designed by JPM, AO and JAC. Adquisition of Data by ES, JMP, and AO.

Analysis and interpretation of data by ES, JPM, AO, MC, JMM and JAC. Drafting the article

by ES, JPM, AO, MC, JMM and JAC. All authors made continious revisions of the article

and aproved the final version.

REFERENCES

1. Bandera A, Gori A, Catozzi , Esposti AD, Marchetti G, Molteni C et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2213-18.
2. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:1360-66.
3. Cacho J, Pérez-Meixeira A, Cano I, Soria T, Ramos-Martos A, Sánchez Concheiro M et al. Recurrent tuberculosis from 1992 to 2004 in a metropolitan area. *Eur Respir J.* 2007;30: 333-37.
4. Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Eng J Med.* 1999; 341: 1174-79.
5. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet.* 2001;358:1687-93.
6. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodriguez JC, Afonso O, Martin C 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.
7. García de Viedma D, Marín M, Hernangómez S, Diaz M, Ruiz-serrano MJ, Alcalá L et al. Tuberculosis recurrences. Reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Intern Med.* 2002;162: 1873-79.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
8. Millet JP, Orcau A, Garcia de Olalla P, Casals M, Rius C, Caylà JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health*. 2009; 63: 799-804.
9. Fine P, Small P. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;16:1226-28.
10. Orcau A, Rius C, Garcia de Olalla P, Caylà JA. La tuberculosis a Barcelona. Informes 2003-2008. Barcelona: Publicaciones de la Agencia de Salud Pública,2003-2008. [Accessed June 6, 2010]. Available: http://www.aspb.cat/quefem/documents_tuberculosisi.htm
11. Població i demografia. Anuari estadístic de la ciutat de Barcelona 2009. [Accessed June 6, 2010]. Available: <http://www.bcn.cat/estadistica/catala/dades/anuari/pdf/capitol02.pdf>
12. CDC. Reported Tuberculosis in the United States, 2009. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, October 2010. (Appendix B – Recommendations for Counting Reported Tuberculosis Cases). [Accessed March 13,2011].Available: <http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2009/pdf/report2009.pdf>
13. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España Propuesta del Grupo de trabajo de expertos en tuberculosis y del Grupo de trabajo de Comunidades Autónomas. Aceptada en Noviembre de 2007 por la Comisión de Salud Pública. [Accessed June 15, 2010]. Available: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2095/tbcprevespa.pdf>.
14. Pfyffer GE, Brown-Elliot BA, Wallace RJ. Mycobacterium: general characteristics, isolation, and staining procedures. *Manual of clinical microbiology*, 8th ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 532-560.
15. Supply, P., C. Allix, S. Lesjean, M. Cardoso-Oelemann, S. Rusch-Gerdes, E. Willery, E. Savine, P. de Haas, H. van Deutekom, S. Roring, P. Bifani, N. Kurepina, B. Kreiswirth, C. Sola, N. Rastogi, V. Vatin, M. C. Gutierrez, M. Fauville, S. Niemann, R. Skuce, K.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Kremer, C. Locht, and D. van Soolingen. 2006. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J. Clin. Microbiol. 444498-4510.
16. Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA et al. Factors associated with differences between conventional contact tracing and molecular epidemiology in study of tuberculosis transmission and analysis in the city of Barcelona, Spain. J Clin Microbiol 2009;47: 198-204
17. Supply, P., E. Mazars, S. Lesjean, V. Vincent, B. Gicquel, and C. Locht. 2000. Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. Mol. Microbiol. 36762-771.
18. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:828-37.
19. Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. Thorax 2010;65:310-14
20. Dobler CC, Crawford ABH, Jelfs PJ, Gilbert GL, Marks GB. Recurrence of tuberculosis in a low incidence setting. Eur Respir J 2009;33:160-7
21. Shen G, Xue Z, Shen X, Sun B, Gui X, Shen M et al. Recurrent tuberculosis and exogenous reinfection, Shanghai, China. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1176-8.
22. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171:1430-35.
23. Charalambous S, Grant AD, Moloi V, Warren R, Day JH, Van Helden P et al. Contribution of reinfection to recurrent tuberculosis in South African gold miners. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12: 942-48.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
24. Pettit AC, Kaltenbach LA, Maruri F, Cummins J, Smith TR, Warkentin JV, Griffin MR, Sterling TR. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jul;15(7):906-11.
25. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, Shanmugam S, Narendran G, Hari L, Ramachandran R, Locht C, Jawahar MS, Narayanan PR. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*. 2010 Mar;201(5):691-703.
26. Bang D, Andersen AB, Thomsen VO, Lillebaek T. Recurrent tuberculosis in Denmark: relapse vs. re-infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14: 447-53
27. Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Rius C, Caylà JA. Improving contact tracing in tuberculosis effectiveness of community health workers in a city with massive recent immigration. *BMC Public Health* 2012, 12:158.

Figure Legends

Figure 1: The flow chart of tuberculosis patient selection and evolution. Barcelona 2003-2009.

Figure 2: Kaplan-Meier curves of the risk of TB recurrence in patients HIV-positive, Previous TB history and individuals who live in the inner city districtand. Barcelona 2003-2009.

TABLES

Table 1. Baseline clinical and socio-demographic characteristics of the cohort and recurrent tuberculosis. Barcelona, 2003-2006

	Cohort N=971 (%)	Recurrence n=13 (%)	No recurrence (Censure) n= 958 (%)	p-value*
Age years, median (10p-90p)	38 (22-70)	43 (22-67)	37 (19-69)	0.40
Sex				
Female	340 (35)	2 (15)	338 (35)	0.16
Male	631 (65)	11 (85)	620 (65)	
Country of birth				1
Spanish born	629 (65)	9 (69)	620 (65)	
Non-Spanish born	342 (35)	4 (31)	338 (35)	
Live in the inner city district				
No	777 (80)	7 (54)	770 (80)	0.02
Yes	171 (18)	6 (46)	165 (17)	
No fix neighborhood	23 (2)	---	23 (3)	
Alcohol abuse				
No	718 (74)	7 (54)	711 (74)	0.09
Yes	253 (26)	6 (46)	247 (26)	
Smoking				
No	507 (52)	4 (31)	503 (53)	0.16
Yes	464 (48)	9 (69)	455 (47)	
IDU (n,%)				
No	912 (94)	11 (85)	901 (94)	0.18
Yes	59 (6)	2 (15)	57 (6)	
HIV-infected				
No	888 (91)	9 (69)	879 (92)	0.02
Yes	83 (9)	4 (31)	79 (8)	
MDR-TB				
No	768 (79)	9 (69)	759 (79)	0.11
Yes	9 (1)	1 (8)	8 (1)	
Susceptibility not available	194 (20)	3 (23)	191 (20)	
Previous TB history				
No	887 (91)	8 (62)	879 (92)	<0.01
Yes	84 (9)	5 (38)	79 (8)	

*Chi-square test (Fisher's exact test when an expected value is less than five). Mann-Whitney test was used

for age.

Table 2. Recurrence rate and rate ratio regarding the median incidence of TB in general population
Barcelona 2003-2009

	Recurrence cases (n)	Follow-up py [^]	Recurrence rate (10 ⁵ py)	Rate ratio*
Overall	14	3814	341	13.11
IDU	2	178	1123	42.78
HIV	4	268	1492	56.83
Immigrant	4	1302	307	11.69
Inner city district	6	614	977	37.22
MDR-TB	1	24	4166	158.70
Previous history of TB	5	292	1712	65.21

*Ratio between recurrence rate and median incidence rate in general population during the study period (26. x 10⁵); [^]py: population-years of follow-up.

IDU: intravenous drug user, HIV: human immunodeficiency virus

Table 3: Risk factors for recurrence in a cohort of 971 tuberculosis patients. Univariate and multivariate analysis. Barcelona 2003-2009

	HR unadjusted (95% CI)	p-value	HR adjusted* (95% CI)	p-value
Age				
≤31 years	0.6 (0.1-2.2)	0.40	---	
>31 to 44 years	0.8 (0.2-3.1)	0.80		
>44 years	1			
Sex				
Female	1		---	
Male	3.2(0.7-14)	0.13		
Country of birth				
Spanish-born	1		---	
Non-Spanish born	0.8(0.2-2.7)	0.76		
Live in the inner city district				
No	1		1	
Yes	4.3 (1.5-13)	<0.01	3.8 (1.3-11)	0.02
Alcohol abuse				
No	1		1	
Yes	2.7(0.9-7.9)	0.07	1.4 (0.4-5.2)	0.61
Smoking				
No	1		1	
Yes	2.6(0.8-8.5)	0.10	1.9 (0.6-6.3)	0.30
IDU				
No	1		1	
Yes	3.8(0.8-17)	0.08	0.7 (0.1-5.3)	0.73
HIV-infected				
No	1		1	
Yes	5.9(1.83-19)	<0.01	4.3 (1.3-14)	0.02
MDR-TB				
No	1		---	
Unavailable sensitivity	1.3(0.3-4.8)	0.68		
Yes	13 (1.7-107)	0.01		
Previous TB history				
No	1		1	
Yes	7.3(2.3-22)	<0.01	5.3 (1.7-16)	<0.01

*Hazard ratio (HR) adjusted by sex, age and other risk factors. 95% CI: 95% confidence

interval. IDU: intravenous drug user. HIV: human immunodeficiency virus.

Figure 1
[Click here to download high resolution image](#)

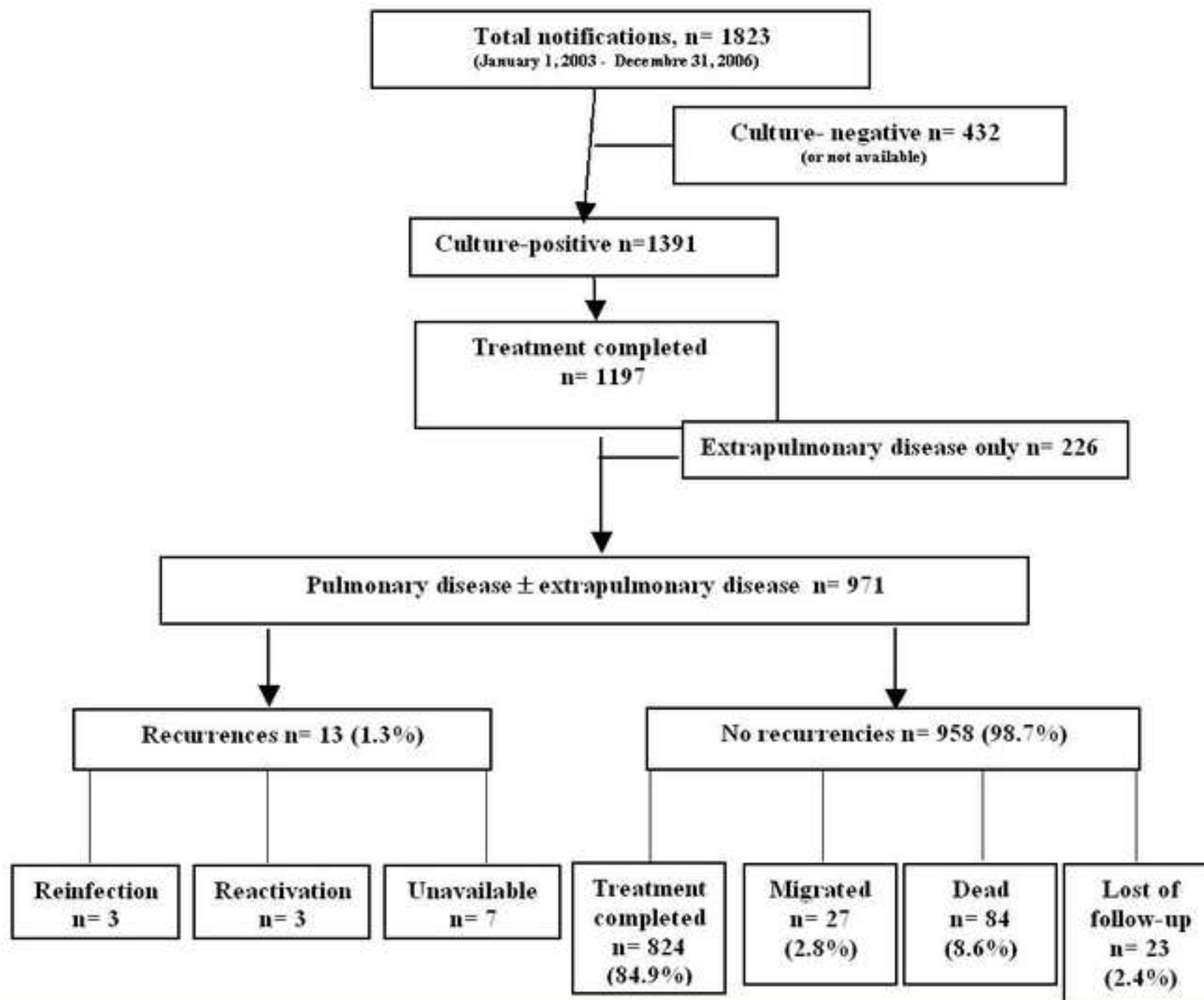


Figure 2a
[Click here to download high resolution image](#)

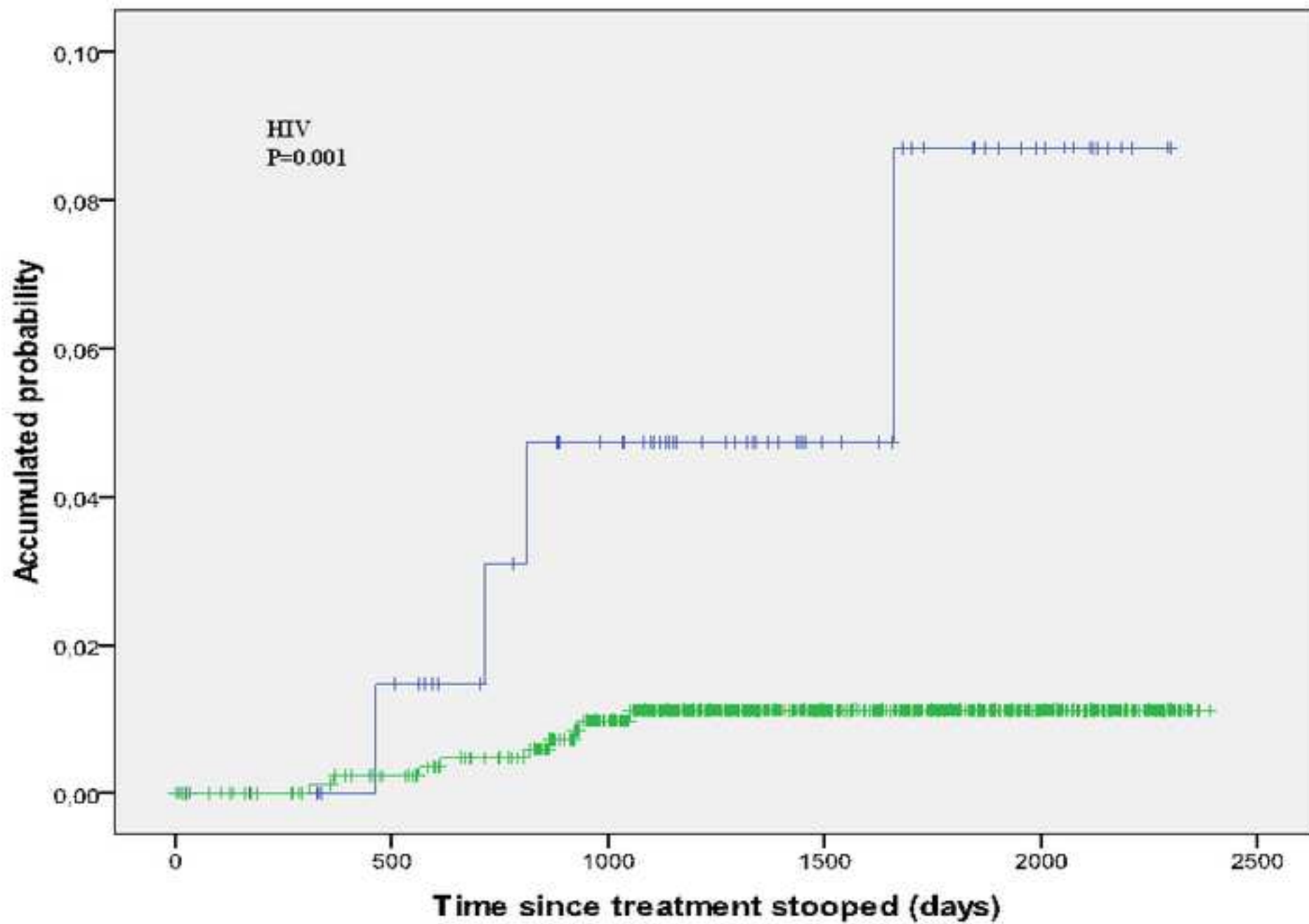


Figure 2b
[Click here to download high resolution image](#)

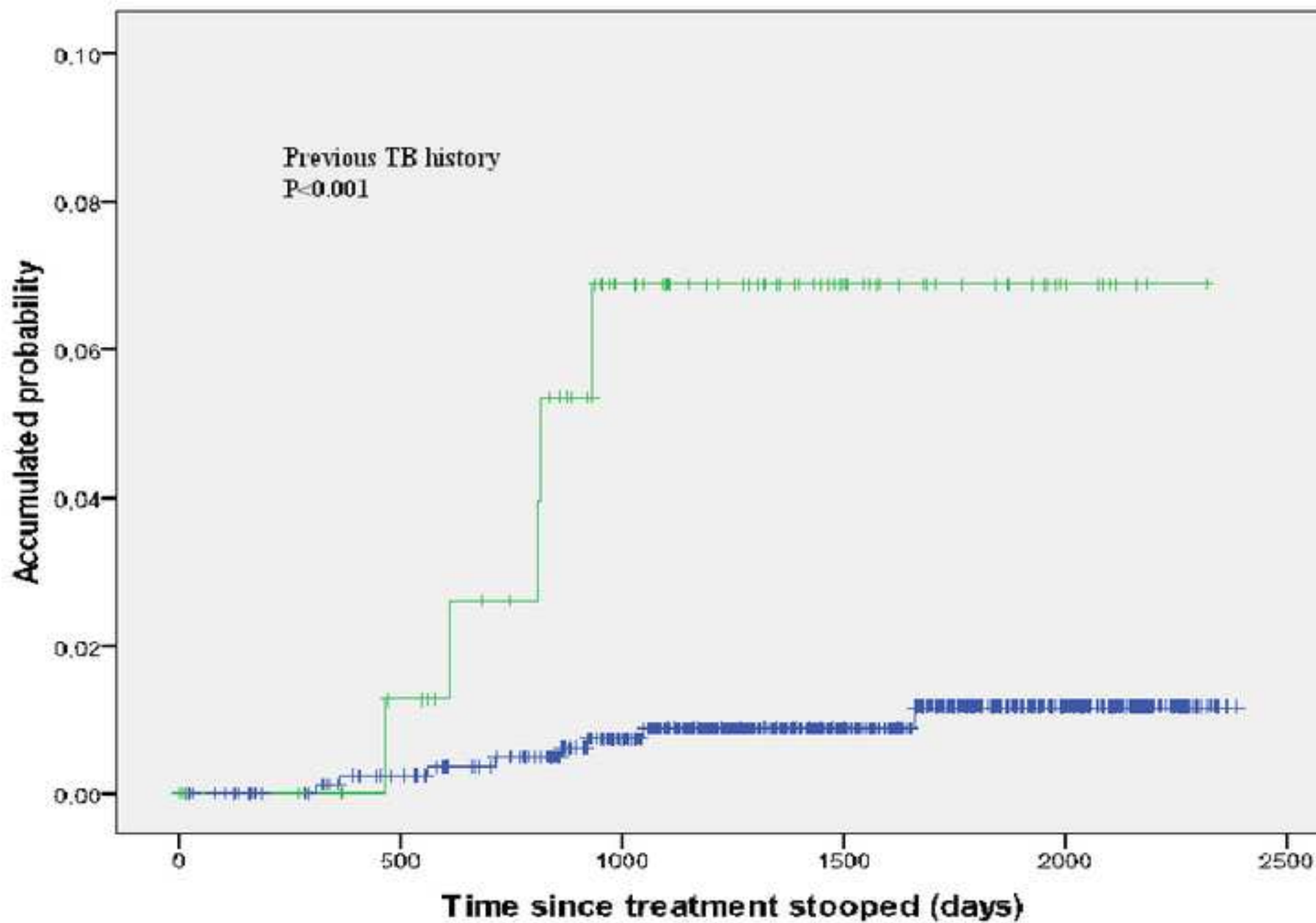
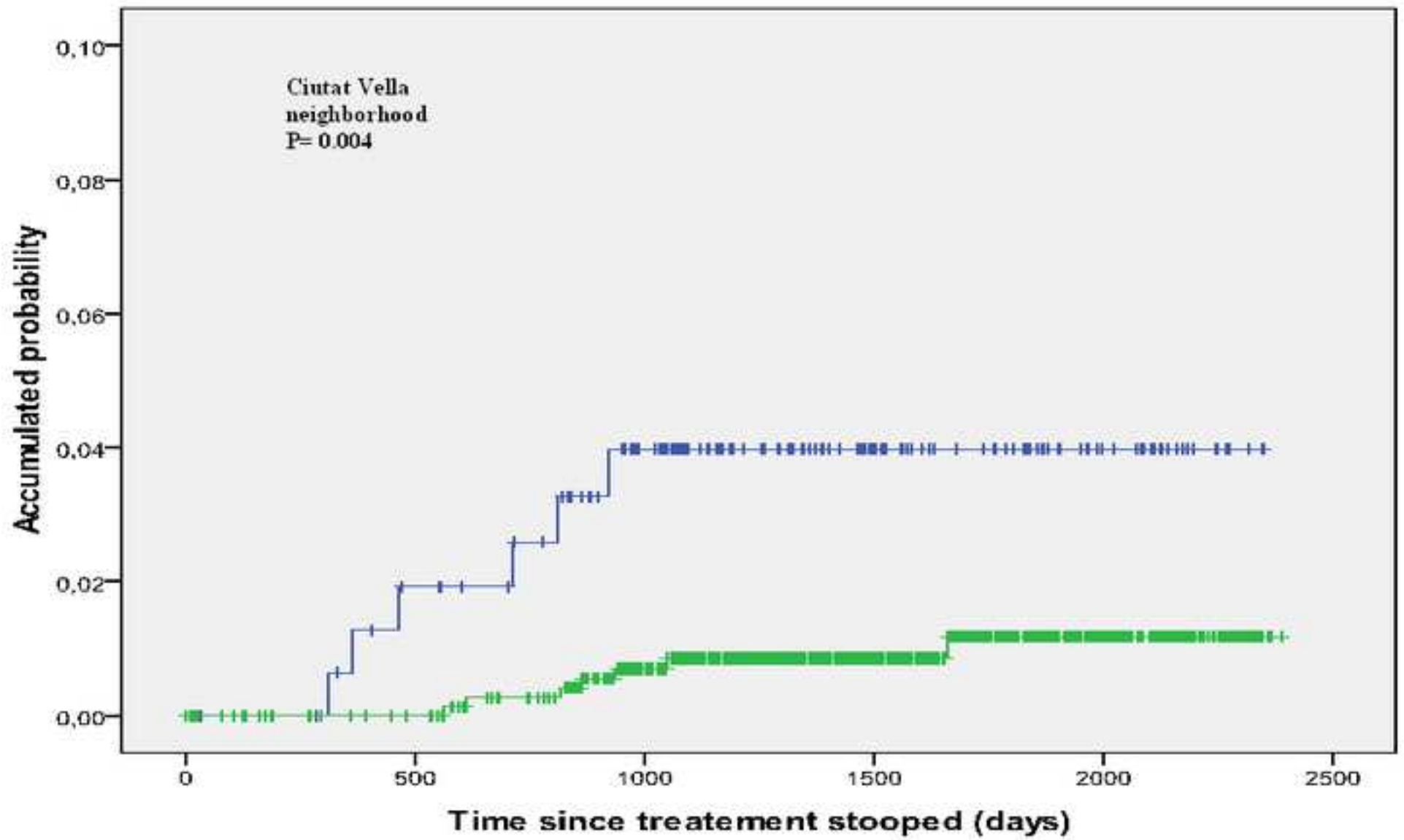


Figure 2c
[Click here to download high resolution image](#)



Supervivencia en pacientes tuberculosos infectados por el VIH: evolución de la pandemia e impacto de los antirretrovirales

Laura Català,^{1,2} Joan Pau Millet,^{1,3,4,5} Juliana Reyes,^{1,2} Dolores Álamo-Junquera,^{1,2} Martí Casals,^{1,3,4,6,7} Angels Orcau,^{1,3,4} Patricia García de Olalla,^{1,3,4} Joan A. Caylà^{1,3,4,5}.

- 1.- Servicio de Epidemiología, Agencia de Salud Pública de Barcelona.
- 2.- Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública Parc de Salut Mar-UPF-ASPB.
- 3.- CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
- 4.- Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau).
- 5.- Departamento de Pediatría, Ginecología y Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona.
- 6.- Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona.
- 7.- Departament de Ciències Bàsiques, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona.

Corresponding author:

Laura Català Pacual

Servicio de Epidemiología

Agencia de Salud Pública de Barcelona

Pl. Lesseps, 1.

08023 Barcelona, Spain.

Tel. +0034 93 238 4555

Fax. +0034 93 218 2275

Email: lcatala@aspb.es

Introducción

La tuberculosis (TB) y la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) son dos de las pandemias que anualmente causan mayor número de muertes a escala mundial. Esta comorbilidad, debido a su impacto sobre la salud individual junto a su gran capacidad de contagio para la comunidad, hace que deban ser consideradas y tratadas como un problema global de máxima prioridad para la salud pública [1]. Afecta principalmente a los adultos jóvenes y en los años más productivos de la vida por lo que además del significativo impacto social, la coinfección tiene un importante impacto económico.

La mayoría de los casos de TB y de infección por el VIH ocurren en pacientes de países de baja renta (PBR). La propagación de la infección por el VIH ha contribuido a la extensión de la TB, siendo ésta la principal causa de mortalidad en pacientes infectados por el VIH. La TB es, además, la enfermedad definitoria del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) más frecuente a escala mundial, no sólo en PBR donde existe un gran problema de acceso a los medicamentos y al seguimiento de los pacientes, sino también en algunos países de rentas altas (PAR) como España que cuenta con tratamientos gratuitos y accesibles dentro de una cobertura sanitaria universal [2].

Tras la identificación del SIDA en 1981, se observó que los pacientes tenían una pobre supervivencia (SV). Posteriormente, con la introducción de tratamientos antirretrovirales (TAR), las medidas de prevención y la mejora y acceso a los servicios sanitarios han hecho que, a los pocos años de la identificación del VIH, la infección haya pasado de ser una enfermedad mortal en pocos meses, a convertirse en una enfermedad crónica. Sin embargo, este cambio no se ha observado en lugares con baja cobertura de TAR. Aún hoy en día, los países que no disponen de TAR y en los lugares en donde el tratamiento no es universal ni gratuito, la SV no ha mejorado tanto.

Nunca en la historia de la humanidad se habían empleado tantos recursos económicos y sanitarios en el desarrollo de nuevos tratamientos para luchar contra la alta mortalidad asociada a la infección por el VIH. A continuación describiremos la mejora observada en la SV de los pacientes con TB infectados por el VIH (co-infección), desde antes de la

introducción de los primeros TAR hasta la terapia combinada que ha permitido que muchos pacientes tengan una buena calidad de vida con un solo comprimido al día.

Primeros años del SIDA: 1981 – 1987

En 1987 los *Centers for Disease Control* (CDC) informaron de un aumento en el número de casos de TB, siendo uno de los incrementos más altos en los Estados Unidos de América (EE.UU.) de los últimos 30 años. Los estudios ecológicos fueron los primeros en sugerir la asociación de la TB con el SIDA. En San Francisco y Miami se notificaron prevalencias de VIH en pacientes con TB de 28% y 31% respectivamente, cifras muy superiores a la prevalencia de SIDA descrita en casos de TB identificados en periodos previos (12% en la ciudad de San Francisco del periodo 1981–85) [3]. La evidencia del incremento en la mortalidad en pacientes con estas dos patologías se atribuyó inicialmente al fallo terapéutico de la TB tratada con isoniazida, estreptomocina y tiacetazona en un estudio realizado en Zaire (actualmente República Democrática del Congo) [4]. Los autores observaron un aumento de la mortalidad en el año siguiente al inicio del tratamiento de TB en infectados por el VIH, con una mortalidad de 26,3/100 personas co-infectadas-año, mientras que en VIH negativos la mortalidad fue de 2,2/100 personas-año. Otro estudio en África central [5] encontró una mortalidad de 32,5% en VIH positivos, y de 1,5% en VIH negativos, tras un año de tratamiento antituberculoso. Otra causa de mortalidad asociada fue atribuida a reacciones de hipersensibilidad, p.e. el síndrome de Stevens-Johnson, particularmente en VIH positivos tratados con tiacetazona [5]. En estos años a pesar de la disponibilidad del tratamiento y la profilaxis para muchas de las enfermedades oportunistas, la esperanza de vida de las personas con TB infectadas por el VIH continuaba siendo muy baja.

La tuberculosis y los cambios de definición de SIDA: 1987-1994

Este período está marcado por las modificaciones de los CDC en las enfermedades definitorias de SIDA. En 1987, tanto en Europa como en EE.UU., se incluyó la TB extrapulmonar (TBEP) y en 1994 la TB pulmonar (TBP).

Diversos estudios europeos [6] observaron una SV en pacientes con TB infectados por VIH de alrededor del 60% a un año. En EE.UU. [7] se encontró una alta mortalidad en TB infectados por VIH, siendo el SIDA el más importante predictor de mortalidad, junto con la

existencia de TB Multidrogo-resistente (MDR) y el abandono de tratamiento. En Barcelona, como factores independientes que empeoraban el pronóstico de los pacientes TB infectados por VIH se hallaron: haber sido diagnosticado de SIDA antes de 1986 o por una infección oportunista diferente a la TB, tener más de 45 años, y no ser usuario de drogas inyectadas (UDI). En enfermos de TB infectados por VIH de esta ciudad [8], el tener antecedentes de estancia en prisión se asoció con una SV más alta, lo que se relacionaba con la edad y la enfermedad definitiva de SIDA en este grupo de pacientes. En España se objetivó que una prueba de tuberculina negativa se relacionaba con una mayor mortalidad [9].

En PBR, se observó peor supervivencia en TB infectados por VIH con presentaciones radiológicas atípicas y en linfopénicos ($CD4 < 200$ células/ μ l) [10].

En este período la prevención y el tratamiento de enfermedades oportunistas mejoró la SV aunque con CD4 muy bajos que predisponían al desarrollo de nuevos procesos oportunistas [11]. El primer antirretroviral, la azitromicina (AZT), fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en mayo de 1987 [12]. Su autorización para el tratamiento del SIDA llegó en 1990, lo que significó el inicio de la TAR y el romper con la idea de que el SIDA era sinónimo de muerte, pues la monoterapia con este fármaco contribuyó al inicio de un aumento progresivo de la SV.

Terapia antirretroviral: 1994-2011

La introducción de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) en 1994 y la asociación de éstos a los inhibidores de la proteasa (IP) en 1996 aumentó la SV en los pacientes con SIDA [13,14,15,16]. En la tendencia descrita, la expansión del uso de combinaciones de tres o más fármacos a partir de 1999 (un IP con dos inhibidores de la retro-transcriptasa) fue el factor de mayor influencia [17]. Esta terapia se denominó TARGA (Terapia Antirretroviral de Gran Actividad) y el acceso y adherencia a ella de los TB infectados por el VIH fue determinante en la mejora de su SV.

No obstante, el tratamiento concomitante de la TB y de la infección por el VIH con el fin de alcanzar la mayor SV plantea diferentes retos. La recomendación actual para el tratamiento

de la TBP en adultos VIH positivos es la misma que para los VIH negativos, con pautas de seis meses (dos primeros meses con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y estreptomina; y los cuatro meses siguientes con rifampicina e isoniazida) [18]. Recientemente, un metanálisis concluyó que al menos ocho meses de tratamiento diario con una pauta estándar antituberculosa y la introducción simultánea del TARGA mejoraban el pronóstico de los pacientes TB infectados por VIH [19]. El tratamiento concomitante de ambas infecciones se asocia a mayor riesgo de reacciones adversas, como: hepatotoxicidad, neuropatía periférica o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune [20,21] y contribuye a disminuir la tolerancia y la adherencia. Además, las interacciones farmacológicas entre ambas terapias pueden disminuir su eficacia [22]. A pesar del desafío de combinarlas, la introducción del TARGA entre los 15 días y los dos meses del diagnóstico y tratamiento de la TB ha demostrado un aumento de la SV en las personas con TB infectadas por VIH [23,24], desapareciendo este efecto cuando el TARGA se introduce más allá de los seis meses del diagnóstico de la TB [25].

Desde la introducción de la TAR numerosos estudios en los pacientes TB infectados por VIH reflejan la evolución de su SV, tanto en PBR como en PAR.

En EE.UU., se estudiaron 664 TB infectados por VIH reclutados entre 1991 y 1997 en un hospital de Atlanta. El aumento de las tasas de SV al año de seguimiento se observó en la cohorte de 1994 y 1997 en comparación con la de 1991, sugiriendo una correlación entre el aumento de la SV y el tratamiento simultáneo con TAR y tratamiento antituberculoso. A los 3 años, la diferencia de SV entre las tres cohortes continuaba siendo significativa [14]. En Carolina del Norte se analizaron a 543 pacientes TB infectados por VIH reclutados entre 1993 y 2003. Entre los que sobrevivieron al primer año desde el diagnóstico de la TB la subcohorte 2000-2003 tuvo mayor SV que la cohorte 1999-96 [26]. En otro estudio realizado en Los Ángeles entre 1993-96, cuando se introdujo la TAR, se siguieron a 382 TB infectados por VIH, concluyendo que ésta era un factor protector de muerte. Además, la SV fue significativamente mayor en los que la enfermedad definitoria de SIDA fue la TBP o TBEP [27].

A mediados de los noventa, una epidemia nosocomial por *Mycobacterium bovis* resistente a 11 drogas se propagó entre pacientes VIH en varios hospitales españoles sin un tratamiento eficiente y con una mortalidad prácticamente del 100% [28]. También en España, en una cohorte retrospectiva de personas TB infectadas por VIH con alta prevalencia de UDI no encontró cambios significativos en la SV entre los periodos de la era TARGA (1996-99 respecto a la de 2000-06) y se observó una SV a los 5 años del 63,1% [29]. En Madrid, un estudio multicéntrico con 322 TB infectados por VIH en los que el 45% estaba en tratamiento simultáneo con TARGA y antituberculosos durante el periodo 1996-2003, se observó una mayor SV en los que recibieron tratamiento concomitante [23]. Otro estudio prospectivo multicéntrico basado en 10 cohortes europeas y una australiana de pacientes seroconvertidores cuya enfermedad definitoria de SIDA aconteció entre 1990-96 concluyó que debutar en SIDA por TB tenía un riesgo relativo (RR) de muerte 23,2 veces mayor que los VIH positivos libres de SIDA [30]. Entre 1990 y el 2001 en Barcelona se analizaron 549 individuos que debutaron en SIDA por TBEP encontrando diferencias significativas en la SV relacionadas con la aparición del TAR. La SV a los 3 años para los diagnosticados antes de 1993 fue del 47,0%, entre 1995-96 del 72,6% y para los diagnosticados después de 1996 del 84,6%, $p < 0,001$ [13]. Un estudio italiano encontró diferencias en la SV entre la subcohorte pre-TARGA (1995-96) y la subcohorte TARGA (1997-98) ($p < 0,002$) aunque esta asociación se perdió en el modelo ajustado [31].

En Asia, tres estudios realizados en Tailandia intentaron dilucidar los riesgos y beneficios del tratamiento concomitante del VIH y la TB en las personas TB infectadas por el VIH. Una cohorte de 667 pacientes TB infectados por VIH reclutados entre el 2005 y el 2007 encontró que el inicio simultáneo de ambos tratamientos, así como la profilaxis con cotrimoxazol o fluconazol mejoraban el pronóstico [32]. Otro trabajo, evaluó a 225 pacientes TB infectados por VIH, 63 de ellos con TB MDR. La SV media fue mayor en los TB infectados por el VIH sin MDR ($p < 0,001$), siendo el tratamiento no simultáneo de la TB y el VIH, así como la TBEP factores de riesgo de muerte [33]. Un tercer estudio con 1.003 adultos TB infectados por VIH, de los que 411 iniciaron TARGA al diagnóstico de TB y 592 no, confirmó el beneficio del tratamiento simultáneo. La tasa de mortalidad fue del 7,7% entre los que recibieron ambas terapias, y del 67,7% en los que recibieron sólo el tratamiento de la TB. Un subanálisis de este estudio demostró una SV significativamente

mayor entre los que iniciaron el TARGA antes de los seis meses del diagnóstico de la TB [25]. En otro estudio llevado a cabo en la India también concluyeron que los TB infectados por VIH tratados simultáneamente sobrevivían más que los tratados sólo de la TB (78% vs 56%, $p < 0,01$), señalando la TBP como factor de riesgo de muerte (RR=1,9; IC 95%: 1,2-3,2) [24]. En Taiwán analizaron 660 pacientes TB infectados por el VIH observando una mejoría en la SV (1993-96: 63%; 1998-2000: 78%; 2002-06: 93%, $p < 0,001$) atribuida al acceso universal y gratuito al TARGA a partir de 1997 y a la creación de un sistema de vigilancia y control nacional en el año 2001 [16]. Otro estudio taiwanés realizado en pacientes hospitalizados consecutivos VIH positivos entre 1994 y 2002 comparó el impacto del TARGA en pacientes TB infectados por VIH versus pacientes VIH, sin encontrar diferencias en la SV entre los tratados simultáneamente y los VIH hospitalizados sin TB [34].

En Sudáfrica, al igual que lo observado en Tailandia, los individuos VIH positivos con TB MDR tuvieron una SV menor en comparación con los que presentaron una TB susceptible al tratamiento antituberculoso [35]. En Gambia, una cohorte prospectiva hospitalaria con TB infectados por VIH entre 1992 y 2001 no encontró diferencias de SV entre los VIH tipo 1 y los tipo 2 [36].

En Perú, se analizaron 100 TB infectados por VIH en tratamiento antituberculoso; 53 de ellos estaban en TAR (mono o biterapia), 22 con TARGA y 25 sin TAR. Se observó que la TAR mejoraba el pronóstico pero éste empeoraba con el incumplimiento del tratamiento para la TB. En esta cohorte, la SV a los dos años fue del 34% (IC 95%: 26-45) [15]. En Brasil, una investigación que incluyó 80 VIH con TB diseminada de un hospital entre 1996 y 2008 concluyó que los ingresados con una albúmina $\leq 2,7$ gr/dl y/o afebriles sobrevivían menos [37].

Los estudios observacionales y retrospectivos detallados, además de los factores de riesgos clásicamente descritos, resaltan la importancia en el pronóstico de que la TB sea sensible al tratamiento y del momento óptimo para comenzar el TARGA en relación al tratamiento antituberculoso. Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en Sudáfrica, estudio SAPIT [38], proporciona evidencia de la superioridad del tratamiento

simultáneo respecto al secuencial, en el que el TARGA sólo se introduce una vez finalizado el tratamiento antituberculoso (Tabla2).

En relación a la metodología estadística, todos los artículos referenciados (tablas 1 y 2) han utilizado los métodos de Kaplan-Meier y el modelo de Cox. De los de 18 artículos, 12 (66,6%) no mencionan la validación del modelo de Cox y tan sólo seis (33,3%) sí lo hacen.

Discusión

Entre el primer trabajo identificado en personas TB infectadas por el VIH y las recientes publicaciones se aprecia una notable mejoría en la SV que ha seguido un curso paralelo a los pacientes infectados por el VIH en general. La SV ascendente de los pacientes con TB infectados por el VIH en las últimas décadas está estrechamente relacionada con la disponibilidad de tratamientos efectivos para ambas enfermedades. Pero aún quedan muchos desafíos por afrontar, como el de mejorar la adherencia a los tratamientos para maximizar la SV en estas personas.

En PAR donde el tratamiento antituberculoso y el TARGA están ampliamente disponibles, al ser de acceso universal y gratuito, varios factores contribuyen a que la SV en los pacientes TB infectados por VIH sea inferior a la esperada. Entre ellos cabe mencionar: 1) el retraso diagnóstico de la infección por el VIH (en un alto porcentaje todavía el diagnóstico del VIH es simultáneo al de la TB), 2) una adherencia subóptima al TARGA; 3) el retraso diagnóstico de la TB y 4) la poca adherencia al tratamiento antituberculoso, a pesar del Tratamiento Directamente Observado (TDO).

El retraso diagnóstico y la escasa adherencia al tratamiento de ambas enfermedades son principalmente llamativos en los UDI. Este colectivo tiene un mayor riesgo de infectarse y enfermar de TB, presentando una alta prevalencia de VIH y hepatitis C. Además, la marginación y las condiciones socioeconómicas desfavorables en la que viven los UDI los conducen a una mortalidad extremadamente prematura por enfermedades infecciosas pero también por sobredosis y accidentes [29].

En estos PAR los sistemas de vigilancia y control de enfermedades transmisibles juegan un importante rol en la mejora del diagnóstico precoz y la adherencia al tratamiento de ambas enfermedades, como por ejemplo: coordinando el TDO e identificando y actuando ante brotes o incrementos de ambas epidemias [13]. Pero, en muchos casos, la escasa relación entre los programas de control de la TB y el VIH, con presupuesto y sistemas de información independientes, así como el desconocimiento de algunos clínicos de estos servicios, merman su eficiencia afectándose así la SV entre los TB infectados por el VIH.

En PBR la SV de los TB infectados por VIH en muchos de estos países no ha mejorado sustancialmente en la últimas décadas debido a la falta de acceso al TARGA y al tratamiento antituberculoso. La precariedad o inexistencia de sistemas de vigilancia y control regionales y/o nacionales para el control de la TB y del VIH, así como la carencia de infraestructuras y personal especializado para fomentar el diagnóstico precoz e implementar TDO es otro reto para igualar la esperanza de vida de los TB infectados por el VIH de estos países a la de los PAR [16]. La alta prevalencia de la TB MDR y la emergente TB extensamente-drogo-resistente (XDR) plantea nuevos retos en la lucha contra la TB y el VIH de cara a los próximos años [33,35].

Entre las limitaciones de esta revisión conviene destacar la complejidad de evaluar la SV en países con diferentes sistemas sanitarios, condiciones socioeconómicas y diferencias metodológicas de investigación. Además, se publican más trabajos de países donde se investigan, vigilan y controlan ambas enfermedades. Otro dato a resaltar desde el punto de vista estadístico es que un alto porcentaje de los estudios encontrados no mencionan la validación de sus modelos de Cox.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sólo el 42% de la población mundial que necesita TARGA tiene acceso a esta terapia [39]. El tratamiento adecuado de los pacientes TB infectados por el VIH aumentaría significativamente la SV mundial de estas personas. Para ello es imprescindible optimizar el acceso a los servicios sanitarios, prevenir el retraso diagnóstico de la TB y de la infección por el VIH, fomentar la adherencia al TARGA y al tratamiento antituberculoso, mediante TDO [13]; y mejorar el manejo clínico de las personas con TB infectadas por el VIH con la introducción del TARGA lo antes posible

durante del tratamiento de la TB [38]. Todo ello sin olvidar promover programas de reducción de daños entre los UDI. Finalmente, como defiende la OMS, para optimizar el combate contra esta doble pandemia es imprescindible la integración de los programas que luchan contra la TB y el VIH [40]. Así como intensificar la búsqueda y el control de la infección tuberculosa latente entre las personas infectadas por el VIH, promover el tratamiento preventivo de la TB con isoniazida, y conseguir tratar incluso las TB MDR en todos los países antes del 2015 [1].

Tabla 1. Supervivencia y factores de riesgo de muerte en TB infectados por VIH TB/VIH positivos, 1987-1994.

Autor	País	Muestra	Periodo	Factores de Riesgo		Supervivencia	
				Variables	RR	IC 95%	Seguimiento
Leroy [6]	Francia	104	1988-1994	TB/VIH (vs VIH)	1,6	1,2-2,1	60,1% a 1 año
				CD4<50 clas/mm ³ (vs 200 clas/mm ³)	6,3	4,3-9,2	---
				Enfermedad definitiva de SIDA previa	2,2	1,7-2,8	---
Pablos-Méndez [7]	EE.UU.	229 TB (50% co-infectados)	1991-1994	SIDA	7,8	2,1-29,1	---
				TB MDR	5,8	2,3-14,5	---
				Falta de tratamiento antituberculoso	3,1	1,0-9,7	---
				Enfermedad definitiva de SIDA (TBEP vs otras)	0,6	0,5-0,7	---
Caylà [8]	España (Barcelona)	3254 SIDA (460 con TBEP como enfermedad definitiva de SIDA)	1988-1993	Grupo de riesgo (UDI vs otros)	0,7	0,5-0,9-1,03	---

Clas: Células; **TB:** Tuberculosis; **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana; **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; **MDR:** Multidrogo-resistente; **UDI:** usuarios de drogas inyectadas

Tabla 2. Supervivencia y factores de riesgo de muerte en co-infectados TB/VIH positivos, 1994-2011.

Autor	País	Muestra	Periodo	Factores de Riesgo		Supervivencia			
				Variables	RR	IC 95%	Seguimiento	%	p
G de Olalla	España	549	1990-2001	Tuberculina (-)	1,6	1,3-3,7	3 años: diagnóstico m1993 vs 1995-96 vs ≥1996	47 vs 73 vs 82	0,01
[13]	(Barcelona)	TB E/VIH		No TDO	2,2	1,3-3,7			
				TARGA	0,4	0,2-0,6			
Leonard [14]	EE.UU.	664	1991-1997	-	-	-	37 meses: 1991 vs 1994 vs 1997	58 vs 81 vs 83	<0,01
Wohl [27]	EE.UU.	382	1993-1996	>=40 años	1,5	1,0-2,2	50 meses: TBP vs TBEP	47 vs 40	0,07
	(Los Ángeles)			<200 CD4	4,0	1,9-8,2	50 meses: non-TB SIDA vs SIDA	22 vs 52%	<0,01
				TAR	0,3	0,1-0,6	inmunológico		
Thseng [16]	Taiwán	660	1993-2006	1993-96(no TARGA accesible)	8,4	2,2-32,5	1993-96 vs 1998-2000 vs 2002-06	63 vs 78 vs 93	0,01
				1998-2000(no vigilancia)	7,6	2,1-27,8			
Hung CC [17]	Taiwán	716	1994-2002	TB/VIH vs VIH, antes del TARGA	1,2	0,7-2,1	TB/VIH vs VIH, antes del TARGA	40 vs 38	NS
				TB/VIH vs HIV, época TARGA	0,9	0,6-1,7	TB/VIH vs VIH, época TARGA	78 vs 82	NS
Girardi [31]	Italia (Roma)	118	1995-1998	Enf. definitiva SIDA previa	2,6	1,2-5,5	1 año: 1995-96 vs 1997-98	65 vs 80	<0,02*
				CD4 <= 25 mm3	7,3	1,5-35,9			
				TARGA	0,2	0,03-0,6	* NS Regresión Cox		
Collins [15]	Perú	100	1995-2002	TARGA	0,1	0,06-0,4	1 año	59	
				Tratamiento TB < 3 semana	74	16-320	2 años	34	
Velasco [23]	España (Madrid)	322	1996-2003	TARGA y TB simultáneo	0,4	0,2-0,7	80 meses		
				Años desde diagnóstico TB	0,8	0,7-1,0	TARGA/TB simultáneo vs no	90 vs 78	0,003
Català [29]	España (Barcelona)	792	1996-2006	>=30 años	1,5	1,1-2,1	5 años	63,10%	
				Rx pulmonar no cavitada	1,6	1,1-2,3	1996-99 vs 2000-06		NS
Pieres	Brasil	80	1996-2008	Albumina ≤2,7g/dl(al ingreso)	0,2	0,1-0,6	14 semanas		
Santos [37]				Fiebre ≥38° C (al ingreso)	0,2	0,1-0,5	Albúmina >2,7 vs <=2,7 g/dl	90 vs 36	<0,01
				Tratamiento TB adecuado	0,3	0,1-1,1	Fiebre (>= 38°) vs Afebril	60 vs 10	<0,01
Gadkowski [26]	EE.UU.	543	1999-2003	CD4 cada 100 µl/ml	0,5	0,3-0,8	Al año del diagnóstico TB cohorte 2003-00 vs 1999-96		0,016
				TARGA y TB simultáneo	0,4	0,3-1,0	aumento supervivencia		
Sungka-nuparph [33]	Tailandia	225	1999-2004	TB MDR	12	2,1-64,9	Media (meses): TB MDR vs no	13,9 vs 67,7	<0,01
		(63 TB MDR)		TARGA y TB NO simultáneo	7,9	1,5-43,1			
Manosuthi [25]	Tailandia	1.003	2000-2004	TARGA y TB NO simultáneo	20	8,6-45,5	2 años		
				TB MDR	2	1,0-3,8	TARGA/Antituberculosos vs		
Raizada[24]	India	734	2003-2006	TARGA y TB simultáneo	0,4	0,3-0,6	antituberculosos sólo	94,0 vs 19,2	<0,01
				Hombre	1,7	1,1-2,7	270 días: TARGA/TB vs sólo TB	78 vs 56	<0,01
Varma [32]	Tailandia	667	2005-2007	TARGA y antituberculosos simultáneo	0,2	0,1-0,4	2 años		
				Uso Cotrimoxazol	0,4	0,2-0,8	TARGA vs no TARGA	98 vs 0t	<0,001

EE.UU.: Estados Unidos de América, Rx: Radiografía; TB: Tuberculosis; TAR: Terapia antirretroviral, TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; MDR: Multidrogos resistente; NS: no significativo.

Referencias:

- 1 World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010. WHO/HTM/TB/2010.7:7-8. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ [Acceso: Marzo 2011]
- 2 Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50 Suppl 3:S201-7.
- 3 Theuer CP. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Review of current concepts. *West J Med*. 1989;150:700-4.
- 4 Perriens JH, Colebunders RL, Karahunga C, Willame JC, Jeugmans J, Kaboto M, et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:750-5.
- 5 Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990 Feb 17;335:387-90.
- 6 Leroy V, Salmi LR, Dupon M, Sentilhes A, Texier-Maugein J, Dequae L, Dabis F, Salamon R. Progression of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis disease. A cohort study in Bordeaux, France, 1988-1994. The Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). *Am J Epidemiol*. 1997;15:293-300.
- 7 Pablos-Méndez A, Sterling TR, Frieden TR. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA*. 1996;276:1223-8.
- 8 Caylà JA, Marco A, Bedoya A, Guerrero R, García J, Martín V, Jansà JM, De Olalla PG, Selwyn PA. Differential characteristics of AIDS patients with a history of imprisonment. *Int J Epidemiol*. 1995;24:1188-96.
- 9 Serrat C, Gómez G, García de Olalla P, Caylà JA. CD4+ lymphocytes and tuberculin skin test as survival predictors in pulmonary tuberculosis HIV-infected patients. *Int J Epidemiol*. 1998;27:703-12.
- 10 Wood R, Post FA. Survival of human immunodeficiency virus-infected persons with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1:87.
- 11 Decker CF, Masur H. Current status of prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients. *AIDS* 1994;8:11-20.
- 12 Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the

-
- treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1987;317:185-91.
- 13 García de Olalla P, Martínez-González MA, Caylà JA, Jansà JM, Iglesias B, Guerrero R, Marco A, Gatell JM, Ocaña I; Barcelona AIDS-TB Study Group. Influence of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on the natural history of extra-pulmonary tuberculosis in HIV patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:1051-7.
- 14 Leonard MK, Larsen N, Drechsler H et al. Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991–2000. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;34:1002–7.
- 15 Collins JA, Alarcon JO, Moore DAJ, Hernandez AV, Salazar R, Almenara HIV Working Group. Effect of antiretroviral therapy on survival of HIV -Infected tuberculosis patients in Peru. *Rev Panam Infectol.* 2010;12:37-43.
- 16 Thseng SH, Shyong-Jiang DD, Hoi HS, Lo HY, Hwang KP. Effect of free treatment and surveillance on HIV-infected persons who have tuberculosis, Taiwan, 1993-2006. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:332-4.
- 17 Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17:2615-22.
- 18 Centers for Diseases Control and Prevention. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC and Infectious Disease Society of America. *MMWR.* 2003;52: 1-80.
- 19 Khan FA, Minion J, Pai M et al., “Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis,” *Clinical Infectious Diseases.* 2010;50:1288–99.
- 20 Dean GL, Edwards SG, Ives NJ et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002; 16:75–83.
- 21 French MA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2009;38:102-7.
- 22 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in hiv-infected patients receiving rifampicin: the N2R study. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;48: 1752–59.
- 23 Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, Cervero M, Torres R, Guijarro C; COMESEM Cohort. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:148-52.

-
- 24 Raizada N, Chauhan LS, Babu BS, Thakur R, Khera A, Wares DF, Sahu S, Bachani D, Rewari BB, Dewan PK. Linking HIV-infected TB patients to cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral treatment in India. *PLoS One*. 2009;4:e5999.
- 25 Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:42-6.
- 26 Gadkowski LB, Hamilton CD, Allen M, Fortenberry ER, Luffman J, Zeringue E, Stout JE. HIV-Specific Health Care Utilization and Mortality among Tuberculosis/HIV Coinfected Persons. *AIDS patient Care*. 2010;23:845-51.
- 27 Wohl AR, Lu S, Rollins JN, Simon PA, Grosser S, Kerndt PR. Comparison of AIDS progression and Survival in persons with Pulmonary versus Extrapulmonary Tuberculosis in Los Angeles. *Aids Patient Care*. 2001;15:463-71.
- 28 Guerrero A, Cobo J, Fortún J, Navas E, Quereda C, Asensio A, Cañón J, Blazquez J, Gómez-Mampaso E. Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. *Lancet*. 1997 Dec 13;350:1738-42.
- 29 Català L, Orcau A, García de Olalla P, Millet JP, Rodríguez A, Caylà JA and the TB-HIV Working Group. Survival of a large cohort of HIV-infected tuberculosis patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1-7.
- 30 Del Amo J, Pérez-Hoyos S, Hernández Aguado I, Díez M, Castilla J, Porter K; Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE) Collaboration. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:184-90.
- 31 Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, Zinzi D, De Luca A, Antinori A, Ippolito G. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26:326-31.
- 32 Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W, Burapat C, Kittikraisak W, Monkongdee P, Cain KP, Wells CD, Tappero JW. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2009;9:42.
- 33 Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S, Thongyen S, Manosuthi W. Impact of drug-resistant tuberculosis on the survival of HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:325-30.
- 34 Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:2615-22.

-
- 35 Gandhi N R, Moll A, Sturm AW. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients coinfecting with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *The Lancet*. 2006;368:1575–80.
- 36 van der Sande MA, Schim van der Loeff MF, Bennett RC, Dowling M, Aveika AA, Togun TO, Sabally S, Jeffries D, Adegbola RA, Sarge-Njie R, Jaye A, Corrah T, McConkey S, Whittle HC. Incidence of tuberculosis and survival after its diagnosis in patients infected with HIV-1 and HIV-2. *AIDS*. 2004;18:1933-41.
- 37 Pieres dos Santos RP, Deutschendorf C, Scheid K, Zubarán Goldani L. In-hospital mortality of disseminated tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Dev Immunol*. 2011. [Epub 2010 Aug 4].
- 38 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *New Engl J Med*. 2010;362:697–706.
- 39 World Health Organization. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008. Disponible: http://www.who.int/hiv/pub/tuapr_2009_en.pdf. [Acceso: Marzo 2011]
- 40 World Health Organization. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV Activities. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/tb/hiv_tb_monitoring_guide.pdf. [Acceso: Marzo 2011]

