



Original

## Evaluación del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis promovido por la sociedad española de Neumología y Cirugía Torácica tras 11 años de funcionamiento



Teresa Rodrigo<sup>a,b,c,\*</sup>, José-María García-García<sup>d,a</sup>, José A. Caminero<sup>e,f,a</sup>, Juan Ruiz-Manzano<sup>g,a</sup>, Luis Anibarro<sup>h,a</sup>, Marta M. García-Clemente<sup>i,a</sup>, José A. Gullón<sup>d,a</sup>, M. Ángeles Jiménez-Fuentes<sup>j,a</sup>, Juan F. Medina<sup>k,a</sup>, Isabel Mir<sup>l,a</sup>, Antón Penas<sup>m,a</sup>, Francisca Sánchez<sup>n,a</sup>, Maria Luiza De Souza-Galvão<sup>j,a</sup>, Joan A. Caylà<sup>c,a</sup> y Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB)<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Fundación Respira, Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

<sup>c</sup> Fundación Unidad de Investigación en Tuberculosis (fuiTB), Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital General Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

<sup>f</sup> International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, París, Francia

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>h</sup> Unidad de Tuberculosis, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>j</sup> Unidad de Prevención y Control de Tuberculosis, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

<sup>k</sup> Unidad de Tuberculosis, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>l</sup> Servicio de Neumología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

<sup>m</sup> Unidad de Tuberculosis, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

<sup>n</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2019

Aceptado el 14 de octubre de 2019

On-line el 25 de noviembre de 2019

#### Palabras clave:

Tuberculosis  
Programas  
Control  
Investigación  
Evaluación

### R E S U M E N

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue conocer la tendencia de las variables relacionadas con la tuberculosis (TB) en España a partir del registro del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y evaluar el PII-TB mediante indicadores relacionados con sus objetivos científicos.

**Método:** Estudio transversal multicéntrico de base poblacional de casos nuevos de TB registrados prospectivamente por el PII-TB entre 2006 y 2016. La tendencia temporal de variables cuantitativas se realizó mediante un modelo de regresión lineal y las cualitativas mediante la prueba de  $\chi^2$  de tendencia lineal. **Resultados:** Se analizaron 6.892 casos de TB con una mediana anual de 531. La tendencia general fue significativamente decreciente en mujeres, inmigrantes, privados de libertad y en tratados inicialmente con 3 fármacos. Se incrementaron significativamente la tendencia de grupos de 40-50 años y > 50 años, primera atención por especialista de zona, hospitalización, retraso diagnóstico, localización diseminada y extrapulmonar única, cultivo (+), realización de antibiogramas, resistencia a fármacos, tratamiento directamente observado, prolongación del tratamiento y muerte por otra causa. Los objetivos científicos del PII-TB que incrementaron significativamente fueron las publicaciones alcanzando un máximo de 8 en 2016 y con un factor de impacto total de 49,664, y también mejoraron los proyectos iniciados anualmente, presentaciones en congresos y las tesis o tesis.

**Conclusiones:** El PII-TB proporciona información relevante sobre la TB y sus factores asociados en España. Se ha formado un amplio equipo de investigadores y se han detectado aspectos científicos positivos y otros mejorables.

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pii.tb.teresa.rodrigo@separ.es (T. Rodrigo).

◇ Los miembros del Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) se presentan en el [anexo](#).

## Evaluation of the Integrated Tuberculosis Research Program Sponsored by the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery: 11 Years on

**Keywords:**  
Tuberculosis  
Programs  
Control  
Research  
Evaluation

### A B S T R A C T

**Objective:** The objective of the study was to determine the trend of variables related to tuberculosis (TB) from the Integrated Tuberculosis Research Program (PII-TB) registry of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR), and to evaluate the PII-TB according to indicators related to its scientific objectives.

**Method:** Cross-sectional, population-based, multicenter study of new TB cases prospectively registered in the PII-TB between 2006 and 2016. The time trend of quantitative variables was calculated using a lineal regression model, and qualitative variables using the  $\chi^2$  test for lineal trend.

**Results:** A total of 6,892 cases with an annual median of 531 were analyzed. Overall, a significant downward trend was observed in women, immigrants, prisoners, and patients initially treated with 3 drugs. Significant upward trends were observed in patients aged 40–50 and > 50 years, first visit conducted by a specialist, hospitalization, diagnostic delay, disseminated disease and single extrapulmonary location, culture(+), sensitivity testing performed, drug resistance, directly observed treatment, prolonged treatment, and death from another cause. The scientific objectives of the PII-TB that showed a significant upward trend were publications, which reached a maximum of 8 in 2016 with a total impact factor of 49,664, numbers of projects initiated annually, presentations at conferences, and theses.

**Conclusions:** PII-TB provides relevant information on TB and its associated factors in Spain. A large team of researchers has been created; some scientific aspects of the registry were positive, while others could have been improved.

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades infecciosas de mayor relevancia, constituyendo un importante problema de salud pública, razón por la cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró urgencia global ya en 1993<sup>1</sup>.

En España, en 1996, la tasa de incidencia de TB era de 38,48 casos/100.000 habitantes<sup>2</sup>, observándose grandes diferencias entre comunidades autónomas (CC. AA.)<sup>3</sup>, disminuyendo a 26,7 casos/100.000 habitantes en 1999<sup>4</sup> y hasta 9,43 casos/100.000 habitantes en 2017<sup>5</sup>. No obstante, la incidencia real sería superior, ya que la subnotificación es importante<sup>6–8</sup>. El aumento de la inmigración modificó sustancialmente la epidemiología de la TB<sup>9</sup>. Así, en Barcelona, entre 1995 y 2001 pasó del 5 al 47%<sup>7</sup>, similar a lo observado en alguna CC. AA.<sup>10</sup>.

Para facilitar y priorizar la investigación multidisciplinaria y multicéntrica, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) creó en el año 2004 el Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB), cuyos objetivos son: facilitar la investigación sobre TB en España, incorporar el concepto de evaluación en la práctica clínica, estimular la formación en investigación, coordinar investigaciones en TB y mejorar su prevención y control<sup>11</sup>.

La OMS, ya en 1978, preparó las directrices para la evaluación de los programas de salud y adaptarlas a los procesos de gestión<sup>12</sup>, iniciativa seguida por organismos como la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)<sup>13</sup>. En España ya fue recomendada en el Documento de Consenso para los Programas de Prevención y Control de la TB<sup>14</sup> y también en el reciente Plan para la Prevención y Control de la TB en España<sup>15</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar la tendencia de las variables relacionadas con la prevención y control de la TB<sup>16</sup> a partir del registro del PII-TB en España, y los objetivos científicos del mismo<sup>11</sup>.

## Método

### Diseño

Estudio transversal multicéntrico de base poblacional de todos los casos nuevos de TB registrados prospectivamente entre 2006 y 2016 por investigadores del PII-TB de 16 CC. AA. y una ciudad autónoma (fig. 1). Los criterios de inclusión y de exclusión previamente definidos<sup>17,18</sup> se recogen en la tabla 1.

Se realizó un análisis retrospectivo descriptivo de las principales variables en cada año del periodo evaluado y, posteriormente, un test de tendencias para conocer las variaciones significativas, favorables o desfavorables, de las mismas. El mismo tipo de análisis se hizo con los indicadores de los objetivos científicos del PII-TB.

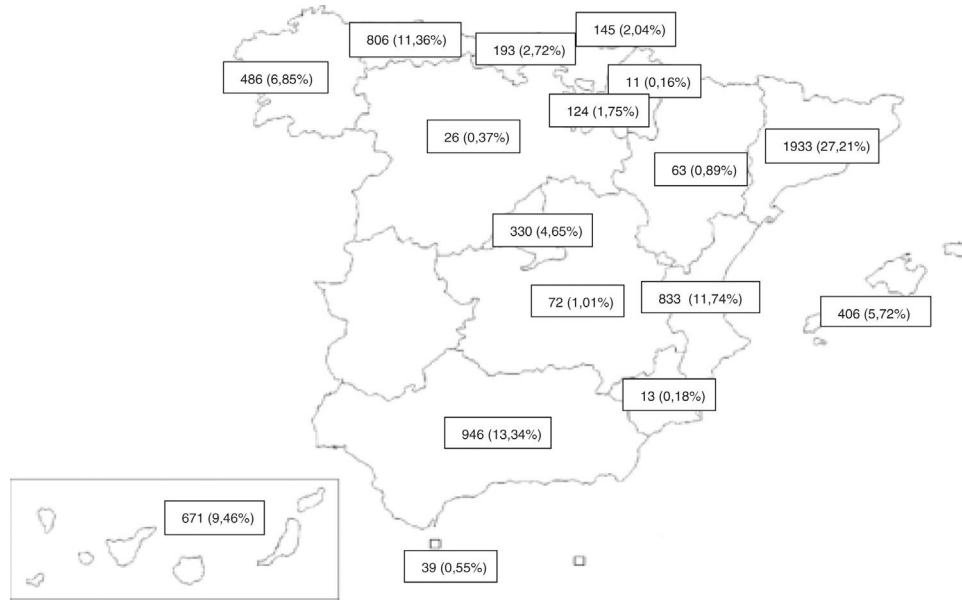
### Variables y análisis estadístico

#### 1. Variables implicadas en la tuberculosis

Número de casos (total y por grupos de edad), sexo, país de origen, factores de riesgo (tabaco, alcohol, fármacos), enfermedades asociadas (virus de inmunodeficiencia humana, inmunodepresiones), tratamiento previo, localización, baciloscopia, cultivo, antibiograma, tipo de tratamiento (combinados de 3 fármacos, isoniazida, rifampicina, pirazinamida [HRZ] o de 4 fármacos añadiendo etambutol [HRZE]), o no combinados), retraso diagnóstico, adherencia al tratamiento, tratamiento directamente observado (TDO) y resultado del tratamiento (curación, tratamiento completado, fracaso terapéutico, traslado, muerte por TB o por otra causa, abandono, prolongación de tratamiento, perdido).

#### 2. Indicadores científicos del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis

Investigadores y centros participantes, publicaciones, presentaciones a congresos y tesis/tesinas.



**Figura 1.** Distribución total y porcentual de los casos de tuberculosis aportados por cada comunidad autónoma entre 2006 y 2016 al Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis.

Se analizaron las variables cualitativas y cuantitativas y la distribución de frecuencias, y se calcularon medidas de tendencia central, desviación estándar e intervalos de confianza del 95% (IC). En la comparación de proporciones se utilizó la prueba de la  $\chi^2$ . Las diferencias se consideraron significativas para  $p < 0,05$ . La tendencia temporal de variables cuantitativas se realizó utilizando un modelo de regresión lineal simple, considerando como variables dependientes las descritas anteriormente y como variable independiente el periodo. Para variables cualitativas, la tendencia temporal se analizó mediante la prueba de la  $\chi^2$  de tendencia lineal. El declive medio anual se calculó dividiendo el porcentaje de reducción de la incidencia entre el año inicial y el final por el número de años considerados.

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 18 IBM y R de libre distribución versión 2.13 (<http://cran.r-project.org>).

**Aspectos éticos**

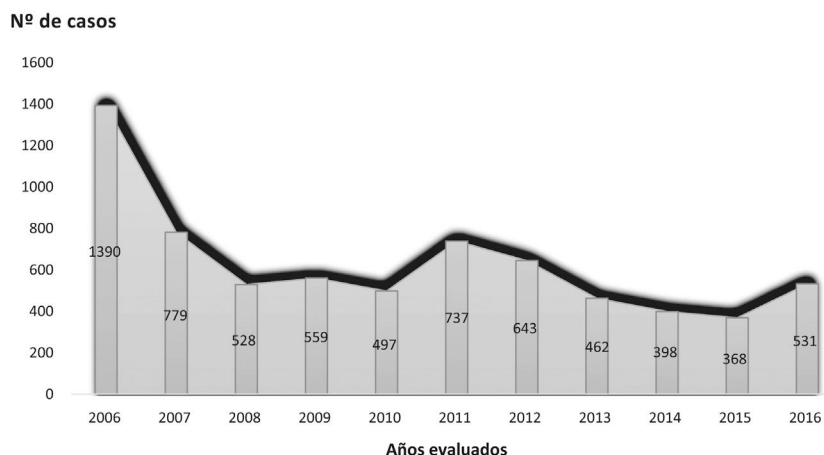
La inclusión de casos cumplió con los requerimientos de la Declaración de Helsinki (revisión de Tokio, octubre del 2004) y la ley Orgánica Española de Protección de Datos 15/1999. Cada

**Tabla 1**

Criterios de inclusión y exclusión de casos

Criterios	Inclusión	Exclusión
Edad igual o superior a 18 años	X	
Baciloscopia (+) o baciloscopia (-) con cultivo (+)	X	
TB-EP con granulomas en histología	X	
Sospecha de TB con tratamiento antituberculoso	X	
Consentimiento informado	X	
Menores de 18 años		X
No confirmación de tuberculosis extrapulmonar		X
Falta de consentimiento informado		X

paciente recibió la información precisa, solicitando su consentimiento para el manejo de sus datos clínicos. La confidencialidad se garantiza porque en las encuestas solo recoge las iniciales del paciente teniendo acceso a ellas el investigador y, si fuera necesario, el Comité Ético de Investigación Científica (CEIC) correspondiente y las autoridades sanitarias. Los resultados se publican sin ninguna referencia a su identidad.



**Figura 2.** Evolución anual del número de casos incluidos (2006-2016).

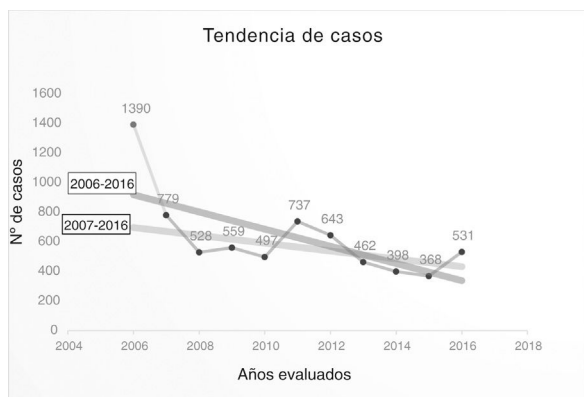
**Tabla 2**  
Descriptivo de las variables relacionadas con la enfermedad tuberculosa a lo largo del periodo 2006-2016

	2006 N.º (%)	2007 N.º (%)	2008 N.º (%)	2009 N.º (%)	2010 N.º (%)	2011 N.º (%)	2012 N.º (%)	2013 N.º (%)	2014 N.º (%)	2015 N.º (%)	2016 N.º (%)	Mediana
<i>N.º total de casos: 6.892</i>	1.390 (20,2)	779 (11,3)	528 (7,7)	559 (8,1)	497 (7,2)	737 (10,7)	643 (9,3)	462 (6,7)	398 (5,8)	368 (5,3)	531 (7,7)	531
<b>Edad</b>												
≤ 30	465 (33,5)	246 (31,6)	171 (32,4)	173 (30,9)	149 (30,0)	214 (29,1)	167 (26,1)	103 (22,4)	96 (24,2)	88 (24,2)	111 (20,9)	167
31-39	294 (21,2)	171 (22,0)	112 (21,39)	118 (21,1)	109 (21,9)	167 (22,7)	138 (21,6)	115 (25,0)	82 (20,7)	84 (23,1)	82 (15,4)	115
40-50	252 (18,2)	151 (19,4)	115 (21,8)	101 (18,1)	95 (19,1)	139 (18,9)	123 (19,2)	97 (21,1)	87 (22,0)	72 (19,8)	126 (23,7)	115
> 50	375 (27,1)	210 (27,0)	129 (24,5)	167 (29,9)	144 (29,0)	216 (29,3)	211 (33,0)	145 (31,5)	131 (33,1)	120 (33,0)	212 (39,9)	167
<b>Sexo</b>												
Hombre	877 (64,7)	483 (62,7)	335 (64,5)	342 (61,7)	305 (62,5)	473 (65,5)	396 (62,8)	273 (62,2)	249 (65,9)	247 (69,2)	391 (74,6)	342
Mujer	476 (35,1)	287 (37,3)	184 (35,5)	212 (38,3)	180 (36,9)	248 (34,3)	234 (37,1)	165 (37,6)	129 (34,1)	110 (30,8)	133 (25,4)	184
NC	37 (2,7)	7 (1,2)	9 (1,7)	5 (0,9)	12 (2,4)	16 (2,8)	13 (2,0)	241 (5,2)	20 (5,0)	11 (3,0)	7 (1,3)	12
<b>País de origen</b>												
España	998 (71,8)	500 (64,2)	339 (64,2)	371 (66,4)	315 (63,4)	503 (68,2)	418 (65,0)	284 (61,5)	276 (69,3)	242 (65,8)	342 (64,4)	342
Otros	392 (28,2)	279 (35,8)	189 (35,8)	188 (33,6)	182 (36,6)	234 (31,8)	225 (35,0)	178 (38,5)	122 (30,7)	126 (34,2)	189 (35,6)	189
<b>Convivencia</b>												
Confinamiento	27 (2,0)	12 (1,6)	2 (0,4)	3 (0,5)	7 (1,4)	12 (1,7)	9 (1,5)	5 (1,2)	6 (1,6)	8 (2,2)	3 (0,6)	7
Familia	995 (73,1)	541 (70,5)	392 (76,6)	435 (78,5)	363 (74,7)	549 (77,9)	485 (79,1)	332 (77,6)	300 (77,9)	278 (76,2)	394 (74,9)	394
Grupo	172 (12,6)	112 (14,6)	58 (11,3)	57 (10,3)	59 (12,4)	69 (9,8)	59 (9,6)	42 (9,8)	47 (12,2)	27 (7,4)	45 (8,6)	58
Sin domicilio	23 (1,7)	16 (2,1)	8 (1,6)	3 (0,5)	8 (1,6)	13 (1,8)	12 (2,0)	11 (2,6)	10 (2,6)	7 (1,9)	16 (3,0)	11
Vive solo	144 (10,6)	86 (11,2)	52 (10,2)	56 (10,1)	49 (10,1)	62 (8,8)	48 (7,8)	38 (8,9)	22 (5,7)	45 (12,3)	68 (12,9)	52
<b>Lugar primera asistencia</b>												
Especialista de zona	200 (15,4)	128 (17,3)	91 (18,1)	104 (18,7)	83 (16,8)	107 (14,6)	81 (12,8)	51 (11,1)	73 (18,5)	60 (16,4)	108 (20,8)	91
Médico de primaria	232 (17,8)	121 (16,4)	83 (16,5)	96 (17,2)	87 (17,6)	153 (20,9)	150 (23,6)	121 (26,3)	89 (22,5)	91 (24,9)	110 (21,2)	110
Urgencias hospital	651 (50,0)	382 (51,6)	252 (50,1)	286 (51,3)	278 (56,3)	384 (52,5)	328 (51,7)	232 50,4	195 (49,4)	180 (49,3)	258 (49,6)	278
Otros	219 (16,8)	109 (14,7)	77 (15,3)	71 (12,7)	46 (9,3)	88 (12,0)	76 (12,0)	56 (12,2)	38 (9,6)	34 (9,3)	44 (8,5)	71
<b>Tratamiento previo</b>												
No	1237 (91,3)	703 (90,8)	484 (92,4)	510 (91,9)	459 (92,4)	679 (93,8)	587 (93,5)	401 (92,4)	352 (94,4)	340 (93,4)	491 (92,6)	491
Sí	118 (8,7)	71 (9,2)	40 (7,6)	45 (8,1)	38 (7,6)	45 (6,2)	41 (6,5)	33 (7,6)	21 (5,6)	24 (6,6)	39 (7,4)	40
<b>VIH</b>												
No	990 (71,00)	577 (74,5)	408 (77,7)	479 (85,8)	401 (80,8)	566 (77,9)	520 (81,6)	384 (84,6)	346 (87,6)	330 (89,9)	474 (89,6)	474
No sabe	326 (23,7)	147 (19,0)	83 (15,8)	64 (11,5)	75 (15,1)	123 (16,9)	93 (14,6)	50 (11,0)	40 (10,1)	23 (6,3)	33 (6,2)	75
Sí	61 (4,4)	51 (6,6)	34 (6,5)	15 (2,7)	20 (4,0)	38 (5,2)	24 (3,8)	20 (4,4)	9 (2,3)	14 (3,8)	22 (4,2)	22
<b>Localización</b>												
Pulmonar	1065 (76,6)	598 (76,8)	416 (78,8)	433 (77,5)	396 (79,7)	573 (77,7)	484 (75,3)	361 (78,1)	297 (74,6)	271 (73,6)	405 (76,3)	416
Pleural	185 (13,3)	112 (14,4)	68 (12,9)	77 (13,8)	52 (10,5)	102 13,8	76 (11,8)	55 (11,9)	55 (13,8)	50 (13,6)	63 (11,9)	68
Diseminada	56 (4,0)	37 (4,7)	28 (5,3)	22 (3,9)	17 (3,4)	39 (5,3)	37 (5,8)	34 (7,4)	24 (6,0)	18 (4,9)	39 (7,3)	34
Extrapulmonar única	144 (10,4)	78 (10,0)	44 (8,3)	49 (8,8)	39 (7,8)	70 (9,5)	94 (14,6)	59 (12,8)	51 (12,8)	53 (14,4)	78 (14,7)	59
<b>Baciloscopia</b>												
Positiva	1313 (60,2)	421 (59,1)	296 (57,4)	272 (49,8)	243 (50,6)	368 (51,9)	309 (49,3)	246 (53,5)	200 (50,9)	179 (48,9)	254 (47,8)	272
Negativa	523 (39,8)	290 (40,7)	220 (42,6)	274 (50,2)	237 (49,4)	336 (47,4)	279 (44,5)	194 (42,4)	164 (41,7)	168 (45,9)	262 (49,3)	262
No realizado	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,7)	39 (6,2)	19 (4,1)	29 (7,4)	19 (5,2)	15 (2,8)	5
<b>Cultivo</b>												
Positivo	1027 (84,8)	520 (84,1)	413 (84,6)	435 (80,9)	382 (83,6)	550 (83,6)	462 (76,9)	340 (78,3)	294 (78,8)	296 (82,5)	457 (86,9)	437
Negativo	184 (15,2)	96 (15,5)	75 (15,4)	103 (19,1)	74 (16,2)	103 (15,7)	120 (20,0)	78 (18,0)	55 (14,7)	47 (13,1)	56 (10,6)	78

Tabla 2 (continuación)

	2006 N.º (%)	2007 N.º (%)	2008 N.º (%)	2009 N.º (%)	2010 N.º (%)	2011 N.º (%)	2012 N.º (%)	2013 N.º (%)	2014 N.º (%)	2015 N.º (%)	2016 N.º (%)	Mediana
No realizado	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	5 (0,8)	19 (3,2)	16 (3,7)	24 (6,4)	16 (4,5)	13 (2,5)	5
<b>Antibiograma</b>												
No	251 (20,6)	145 (22,0)	79 (17,6)	96 (19,2)	59 (16,3)	93 (17,0)	79 (14,9)	60 (15,9)	65 (20,3)	61 (18,1)	68 (13,1)	79
Sí	968 (79,4)	513 (78,0)	371 (82,4)	404 (80,8)	304 (83,7)	454 (83,0)	452 (85,1)	318 (84,1)	255 (79,7)	276 (81,9)	451 (86,9)	404
<b>Resistencia a fármacos</b>												
Sí	86 (6,2)	60 (7,7)	33 (6,3)	44 (8,0)	37 (7,4)	52 (7,1)	47 (7,3)	32 (7,0)	28 (7,1)	41 (11,3)	70 (13,3)	44
No	1304 (93,8)	719 (92,39)	494 (93,7)	507 (92,0)	460 (92,6)	684 (92,9)	593 (92,7)	428 (93,0)	368 (92,9)	321 (88,7)	457 (86,7)	494
<b>TDO</b>												
No	1154 (90,5)	593 (90,39)	402 (93,5)	459 (93,7)	375 (90,6)	588 (94,1)	481 (87,9)	330 (79,3)	292 (77,5)	265 (78,4)	337 (70,8)	402
Sí	121 (9,5)	64 (9,7)	28 (6,5)	31 (6,3)	39 (9,4)	37 (5,9)	66 (12,1)	86 (20,7)	85 (22,5)	73 (21,6)	139 (29,2)	66
<b>Hospitalizado</b>												
No	917 (70,9)	525 (79,5)	309 (71,2)	369 (75,0)	318 (78,1)	385 (68,1)	339 (65,7)	257 (62,4)	194 (53,4)	205 (61,2)	293 (64,4)	318
Sí	377 (29,1)	135 (20,5)	125 (28,8)	123 (25,0)	89 (21,9)	180 (31,9)	177 (34,3)	155 (37,6)	169 (46,6)	130 (38,8)	162 (35,6)	155
<b>Resultado tratamiento</b>												
Curación	575 (41,7)	278 (36,2)	215 (41,6)	233 (42,0)	179 (36,3)	290 (40,2)	238 (37,7)	167 (36,7)	134 (34,2)	116 (32,0)	168 (31,8)	215
Tratamiento completado	430 (31,2)	246 (32,0)	150 (29,0)	151 (27,2)	146 (29,6)	200 (27,7)	168 (26,6)	115 (25,3)	129 (32,9)	98 (27,1)	141 (26,7)	150
Fracaso terapéutico	2 (0,1)	2 (0,3)	–	–	1 (0,2)	1 (0,1)	–	1 (0,2)	–	–	1 (0,2)	1
Muerte por otra causa	22 (1,6)	17 (2,2)	13 (2,5)	13 (2,3)	10 (2,0)	19 (2,6)	18 (2,9)	5 (1,1)	3 (0,8)	10 (2,8)	16 (3,0)	13
Muerte por TB	4 (0,3)	4 (0,5)	5 (1,0)	3 (0,5)	5 (1,0)	15 (2,1)	11 (1,7)	9 (2,0)	7 (1,8)	4 (1,1)	8 (1,5)	5
Otro + perdido + abandono	87 (6,3)	84 (10,8)	56 (10,6)	41 (7,3)	37 (7,4)	49 (6,6)	40 (6,2)	18 (3,9)	16 (4,0)	17 (4,6)	19 (3,6)	40
Prolongación tratamiento	230 (16,7)	118 (15,4)	62 (12,0)	101 (18,2)	87 (17,6)	134 (18,6)	130 (20,6)	132 (29,0)	96 (24,5)	110 (30,4)	165 (31,2)	118
Traslado	28 (2,0)	19 (2,5)	16 (3,1)	13 (2,3)	28 (5,7)	13 (1,8)	26 (4,1)	8 (1,8)	7 (1,8)	7 (1,9)	11 (2,1)	13
<b>Tipo de tratamiento</b>												
4 fármacos	425 (30,6)	373 (47,9)	306 (58,0)	367 (65,7)	251 (50,5)	342 (46,4)	241 (37,5)	335 (72,5)	284 (71,4)	290 (78,8)	433 (81,5)	335
3 fármacos	846 (60,9)	352 (45,2)	202 (38,3)	169 (30,2)	214 (43,1)	319 (43,3)	311 (48,4)	100 (21,6)	94 (23,6)	58 (15,8)	49 (9,2)	202
Individual	298 (21,4)	110 (14,1)	25 (4,7)	40 (7,2)	108 (18,9)	180 (26,1)	178 (27,7)	39 (8,4)	13 (3,3)	34 (9,2)	82 (15,4)	82
<b>Retraso diagnóstico</b>												
≤ 30 días	438 (32,8)	225 (31,6)	167 (33,4)	166 (31,1)	141 (30,7)	236 (33,9)	159 (26,0)	119 (27,8)	108 (29,3)	94 (26,5)	121 (24,7)	159
> 30 días	896 (67,2)	488 (68,4)	333 (66,6)	367 (68,9)	319 (69,3)	461 (66,1)	452 (74,0)	309 (72,2)	261 (70,7)	261 (73,5)	369 (75,3)	367

TB: tuberculosis; TDO: tratamiento directamente observado; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



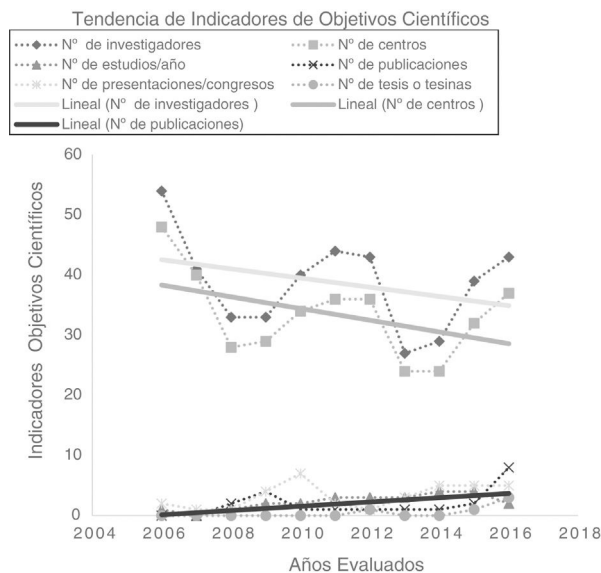
**Figura 3.** Tendencia del número de casos incluidos en el periodo 2006-2016 y en el periodo 2007-2016.

**Resultados**

1. Tendencia de las variables de interés en tuberculosis de casos recogidos fue de 6.892, con una mediana anual de 531 (tabla 2) (fig. 2), y su tendencia fue decreciente:  $y = 974,38 - 57,97x$  (fig. 3).

Considerando el número de casos de 2006 como un outlier, la tendencia de los casos registrados, sin tener en cuenta dicho año, fue también decreciente, aunque con una pendiente más suavizada:  $y = 53654 - 26,4x$  (fig. 3). De estos datos se deduce un declive anual medio del 5,61% entre 2006 y 2016, y del 3,18% entre 2007 y 2016.

Se incrementaron significativamente: grupos etarios de 40-50 años y > 50 años, primera atención en especialista de zona, hospitalización, retraso diagnóstico mayor de 30 días, localizaciones diseminada y extrapulmonar única, cultivos (+), realización de antibiogramas, resistencia a fármacos, prolongación del tratamiento y fallecimientos por causa diferente de TB. Disminuyeron



**Figura 4.** Tendencia de los indicadores relacionados con los objetivos científicos del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de SEPAR (2006-2016).

significativamente: los casos en mujeres, inmigrantes, privados de libertad y el tratamiento inicial con HRZ en dosis fijas medicamentosas (tabla 3).

2. Tendencia de indicadores de objetivos científicos

Investigadores y centros participantes tuvieron una tendencia decreciente pero las publicaciones anuales aumentaron de forma significativa alcanzando un máximo de 8 en 2016 (factor de impacto total: 49,664). También mejoraron: proyectos iniciados

**Tabla 3**  
Tendencias significativas de las proporciones de las principales variables analizadas a lo largo del periodo 2006-2016

Variable	Tendencia (+): creciente (-): decreciente	OR (IC del 95%)	Valor p
<b>Edad</b>			
40-50	$y = -0,09 + 0,51x$	1,400 (1,099-1,783)	0,006
> 50	$y = -2,53 + 1,07x$	1,792 (1,452-2,211)	< 0,001
<b>Género</b>			
Mujer	$y = 9,13 - 1,84x$	0,627 (0,500-0,786)	< 0,001
<b>País de origen</b>			
Otros	$y = 9,89 - 1,03x$	0,711 (0,575-0,879)	0,002
<b>Convivencia</b>			
Confinado	$y = 20,75 - 1,69x$	0,283 (0,086-0,938)	0,039
<b>Lugar 1.º asistencia</b>			
Especialista de zona	$y = -7,52 + 1,98x$	1,444 (1,114-1,873)	0,006
Hospitalización	$y = 4,53 + 0,03x$	1,345 (1,073-1,686)	0,010
Retraso diagnóstico: > 30 días	$y = -0,03 + 0,20x$	1,491 (1,179-1,886)	0,001
<b>Localización</b>			
Diseminada	$y = -12,17 + 2,85x$	1,888 (1,239-2,879)	0,003
Extrapulmonar única	$y = -5,04 + 1,57x$	1,490 (1,108-2,003)	0,008
<b>Microbiología</b>			
Cultivo (+)	$y = -3,49 + 0,59x$	1,462 (1,063-2,011)	0,017
Test sensibilidad	$y = 0,05 + 0,14x$	1,720 (1,286-2,299)	< 0,001
Resistencia a fármacos	$y = -4,82 + 2,26x$	2,323 (1,665-3,240)	< 0,001
<b>Tratamiento inicial</b>			
Combinado 3 fármacos	$y = 2,39 - 1,90x$	0,065 (0,048-0,089)	< 0,001
Otro	$y = 16,09 + 1,88x$	0,515 (0,370-0,715)	< 0,001
TDO	$y = -10,83 + 4,65x$	3,934 (2,996-5,165)	< 0,001
<b>Resultado tratamiento</b>			
Curado	$y = 0,05 - 0,36x$	0,650 (0,526-0,804)	< 0,001
Prolongación tratamiento	$y = -31,75 + 5,14x$	2,188 (1,660-2,883)	< 0,001
Muerte por otra causa	$y = -20,15 + 6,78x$	1,923 (1,002-3,691)	0,049

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; TDO: tratamiento directamente observado.

**Tabla 4**  
Descripción, variación anual y tendencias de los indicadores de objetivos del PII-TB (2006-2016)

Indicadores de objetivos de programa/año	2006N	2007 N (VA %)	2008 N (VA %)	2009 N (VA %)	2010 N (VA %)	2011 N (VA %)	2012 N (VA %)	2013 N (VA %)	2014 N (VA %)	2015 N (VA %)	2016 N (VA %)	Tendencia	valor p
N.º investigadores	54	41 (-24,07)	33 (-19,51)	33 (0)	40 (21,21)	44 (10)	43 (-2,27)	27 (-37,21)	29 (7,41)	39 (34,48)	43 (10,26)	$y = 43,31 - 0,76x$	0,224
N.º centros participantes	48	40 (-16,67)	28 (-30,00)	29 (3,57)	34 (17,24)	36 (5,88)	36 (0,00)	24 (-33,33)	24 (0,00)	32 (33,33)	37 (15,63)	$y = 39,07 - 0,89x$	0,154
N.º estudios iniciados	1	0 (-100)	1 (-)	2 (100)	2 (0,00)	3 (50,00)	3 (0,00)	3 (0,00)	4 (33,33)	4 (0,00)	2 (-50,00)	$y = 0,47 + 0,30x$	0,346
N.º publicaciones	0	0 (-)	2 (-)	4 (100)	1 (-75,00)	1 (0,00)	1 (0,00)	1 (0,00)	1 (0,00)	2 (100)	8 (300)	$y = 0,22 + 0,36x$	0,006
N.º comunicaciones en congresos	2	1 (-50,00)	1 (0,00)	4 (300)	7 (75,00)	2 (-71,43)	1 (-50,00)	3 (200)	5 (66,67)	5 (0,00)	5 (0,00)	$y = -1,36 + 0,32x$	0,426
N.º tesis/tesinas	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)	0 (-100)	0 (-)	1 (-)	3 (200)	$y = 0,64 + 0,18x$	> 0,999

VA %: variación interanual: variación porcentual con relación al año previo.



anualmente, presentaciones en congresos y tesis/tesinas, aunque de forma no significativa (tabla 4; fig. 4).

## Discusión

En este trabajo se ha evaluado el PII-TB en sus primeros 11 años de evolución, siendo el primer PII de SEPAR que ha sido evaluado. Ello ha permitido conocer la evolución de importantes variables relacionadas con la TB en España a partir del registro del PII-TB y evaluar los objetivos científicos del mismo<sup>19</sup>.

Destaca la tendencia decreciente en la evolución anual del número de casos lo que sugiere un control positivo de la enfermedad. Programas de Barcelona y Galicia con muchos años de vigilancia activa<sup>20,21</sup> y el Ministerio de Sanidad<sup>22,23</sup> observaron tendencias similares.

La aportación de casos es muy variable y se podría relacionar con el mayor o menor interés de los neumólogos de cada CC. AA. (fig. 1). La variabilidad anual del número de casos se explicaría por la posibilidad o no de financiar la aportación de casos, el interés por los distintos estudios y la mayor o menor motivación de los investigadores tras tantos años de colaboración voluntaria. De hecho, el número de casos de 2006 podría considerarse como valor atípico (*outlier*) porque ese año se pagó un incentivo por caso incluido, lo que hace pensar que la motivación fue mayor y favoreció la inclusión de casos. En la figura 3 se aprecia un declive menor cuando no se incluye dicho año y ello estaría más cercano a la realidad. En el decrecimiento más acusado en mujeres, podrían influir temas socio-culturales<sup>24</sup>.

La tendencia decreciente en inmigrantes podría relacionarse con la crisis económica que ha reducido su llegada a España<sup>25</sup> y con limitaciones en el acceso sanitario durante los últimos años en diversas CC. AA.<sup>26</sup> La inmigración masiva de algunos años sí habría influido en el incremento de resistencias<sup>27</sup>.

La tendencia decreciente en los más jóvenes y la creciente en los de mayor edad indicaría que la transmisión está más controlada, disminuyendo la transmisión reciente a la par que aumentaría la reactivación endógena<sup>28</sup>.

Llama la atención el incremento de las hospitalizaciones cuando el manejo debería ser prioritariamente ambulatorio. Ello podría deberse a la inclusión de casos de un centro que ingresa pacientes especialmente complicados, pero el retraso diagnóstico creciente también podría influir en ello, ya que conllevaría TB avanzadas que requieran ingreso asociándose, además, a estancias hospitalarias mayores de 15 días<sup>29</sup>. Igualmente, las tendencias crecientes de las localizaciones diseminadas y TB-EP que se han observado recientemente<sup>23</sup>.

Dos de los indicadores para evaluar los programas de control de la TB son un retraso diagnóstico inferior a 30 días y el TDO en pacientes con factores asociados a incumplimiento<sup>30</sup>. Este trabajo muestra que el TDO sí que ha aumentado en los años evaluados, pero el retraso diagnóstico se ha ido incrementando de acuerdo con un estudio del PII-TB<sup>31</sup>, lo que puede comportar transmisión y brotes epidémicos<sup>32-34</sup>.

El último informe global de la OMS<sup>35</sup> considera el test de sensibilidad a fármacos como uno de los pilares básicos del control de la TB y según este estudio su realización se ha incrementado, pero ningún año ha alcanzado el 100% recomendado.

A pesar de las recomendaciones nacionales<sup>36</sup> e internacionales<sup>37</sup> de prescribir tratamientos con 4 fármacos, un estudio del PII-TB mostró que un elevado porcentaje de pacientes eran tratados con 3 fármacos hasta el año 2012<sup>38</sup>. Se ha observado que esta pauta ha disminuido de forma significativa, lo cual podría estar relacionado con las recomendaciones realizadas desde dicho estudio.

Algunos centros han dejado de participar por el cese de la colaboración del investigador (por cambio de hospital, jubilación o enfermedad), pero también hay que pensar que no se ha sabido inculcar interés suficiente para favorecer su continuidad. Es posible que la acreditación de las Unidades de TB, fomentadas por SEPAR<sup>39</sup>, facilite una colaboración más estable.

Los indicadores de los objetivos científicos han evolucionado favorablemente. El número de publicaciones<sup>40</sup> se ha incrementado significativamente, pero son mejorables el número de comunicaciones a congresos y el de tesis/tesinas, aunque han crecido especialmente en el último año.

El análisis retrospectivo facilita la recogida de información, pero tiene desventajas como la dificultad para recuperar *missings*, la subjetividad de los profesionales en la interpretación de algunas actividades y la inclusión exclusiva de los casos diagnosticados por los participantes. Estas limitaciones se minimizaron mediante un control permanente de la base de datos y una elevada coordinación con los investigadores.

En conclusión, este estudio muestra que el PII-TB de SEPAR proporciona importante información sobre la evolución de la TB en España. En algunos casos positiva: tendencia decreciente de casos, mayor número de casos asistidos inicialmente por especialistas de zona o incremento de TDO. En otros, negativa: incremento del retraso diagnóstico, de la hospitalización y la resistencia a fármacos o la necesidad de prolongar los tratamientos. Con relación al PII-TB, es necesario favorecer la participación de nuevos colaboradores, y seguir evaluando este Programa para mejorar el control y la investigación sobre esta vieja enfermedad.

## Financiación

El trabajo ha sido financiado con una beca SEPAR: 415/2017.

## Autoría

TR: concepción del estudio, análisis de resultados y redacción del manuscrito. JMGG, JAC, JRM, LA, MMG, JAG, MAJ, JFM, IM, AP, FS, MLS y JAC: análisis de resultados, lectura crítica, revisión de diversas versiones y aprobación final del manuscrito. Grupo de Trabajo PIITB: recogida de datos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

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

R. Agüero (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander); J.L. Alcázar (Instituto Nacional de Silicosis, Oviedo); N. Altet (Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis, Barcelona); L. Altube (Hospital Galdakao, Galdakao); F. Álvarez Navascués (Hospital San Agustín, Avilés, Asturias); M. Barrón (Hospital San Millán-San Pedro, Logroño); P. Bermúdez (Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga); R. Blanquer (Hospital Dr. Peset, Valencia); L. Borderías (Hospital San Jorge, Huesca); A. Bustamante (Hospital Sierrallana, Torrelavega); J.L. Calpe (Hospital La Marina Baixa, Villajoyosa); F. Cañas (Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria); F. Casas (Hospital Clínico San Cecilio, Granada); X. Casas (Hospital de Sant Boi, Sant Boi de Llobregat); E. Cases (Hospital Universitario La Fe, Valencia); R. Castrodeza (Hospital El Bierzo Ponferrada-León, Ponferrada); J.J. Cebrián (Hospital Costa del Sol, Marbella); J.E. Ciruelos (Hospital de Cruces, Guetxo); A.E. Delgado (Hospital Santa Ana, Motril); D. Díaz (Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña); B. Fernández (Hospital de Navarra,



Pamplona); A. Fernández (Hospital Río Carrión, Palencia); J. Gallardo (Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara); M. Gallego (Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell); C. García (Hospital General Isla Fuerteventura, Puerto del Rosario); F.J. García (Hospital Universitario de la Princesa, Madrid); F.J. Garros (Hospital Santa Marina, Bilbao); C. Hidalgo (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); M. Iglesias (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander); G. Jiménez (Hospital de Jaén); J.M. Kindelan (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); J. Laparra (Hospital Donostia-San Sebastián, San Sebastián); R. Lera (Hospital Dr. Peset, Valencia); T. Lloret (Hospital General Universitario de Valencia, Valencia); M. Marín (Hospital General de Castellón, Castellón); J.T. Martínez (Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa); E. Martínez (Hospital de Sagunto, Sagunto); A. Martínez (Hospital de La Marina Baixa, Villajoyosa); C. Melero (Hospital 12 de Octubre, Madrid); C. Milà (Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis, Barcelona); C. Morales (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); M.A. Morales (Hospital Cruz Roja Inglesa, Ceuta); V. Moreno (Hospital Carlos III, Madrid); A. Muñoz (Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga); L. Muñoz (Hospital Reina Sofía, Córdoba); C. Muñoz (Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia); J.A. Muñoz (Hospital Universitario Central, Oviedo); I. Parra (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar); J.A. Pérez (Hospital Arnau de Vilanova, Valencia); P. Rivas (Hospital Virgen Blanca, León); J. Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); J. Sala (Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona); M. Sánchez (Unidad de Tuberculosis Distrito Poniente, Almería); P. Sánchez (Hospital del Mar, Barcelona); F. Sanz (Hospital General Universitario de Valencia, Valencia); M. Somoza (Consortio Sanitario de Tarrasa, Barcelona); E. Trujillo (Complejo Hospitalario de Ávila, Ávila); E. Valencia (Hospital Carlos III, Madrid); A. Vargas (Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz); I. Vidal (Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña); R. Vidal (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); M.A. Villanueva (Hospital San Agustín, Avilés, Asturias); A. Villar (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); M. Vizcaya (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete); M. Zabaleta (Hospital de Laredo, Laredo); G. Zubillaga (Hospital Donostia-San Sebastián, San Sebastián).

## Bibliografía

1. TB. A Global Emergency. WHO Report on the TB Epidemic. WHO/TB/94.177 [consultado Jun 2019]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/61277/WHO\\_TB\\_94.175.pdf;jsessionid=0F8943A7C1BBF7B1509BD36CFAA31DB3?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/61277/WHO_TB_94.175.pdf;jsessionid=0F8943A7C1BBF7B1509BD36CFAA31DB3?sequence=1).
2. Grupo de Trabajo del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). La tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis 1996 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-incidencia-tuberculosis-espana-resultados-del-9827>.
3. Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, Brugal T, García de Olalla P. Evaluación de los programas de control de tuberculosis de las comunidades autónomas de España. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:604–7.
4. Caminero JA, Caylà JA, Lara N, and the Working Group on the Current Status of TBC in Spain. Evolution of TBC trends in Spain, 1991–1999. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;7:1–7.
5. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2017. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2019 [consultado Jun 2019]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf\\_2019/RENAVE.TBC.2017.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2019/RENAVE.TBC.2017.pdf).
6. Rey R, Ausina V, Casal M, Caylà JA, de March P, Moreno S, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:703–7.
7. Programa de Prevención y Control de la TB de Barcelona. Informe 2007. Barcelona: Publicaciones de la Agencia de Salud Pública de Barcelona; 2008.
8. Morales-García C, Rodrigo T, García-Clemente MM, Muñoz A, Bermúdez P, Casas F, et al., and Working Group on Under-reporting of Tuberculosis in Spain. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:295. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1047-0> [consultado Jun 2019] Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/295>.
9. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, et al., and the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (ECUTTE Study). Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS ONE*. 2011;6:e16272.
10. Rodrigo T, Caylà JA, por el Grupo de Trabajo para Evaluar Programas de Control de Tuberculosis. Efectividad de los programas de control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:375–7 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775303739542>.
11. El Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis. Objetivos [consultado Jun 2019]. Disponible en: <http://separcontenidos.es/site/?q=node/209>.
12. Organisation Mondiale de la Santé. L'évaluation des programmes de la santé. Genève: WHO; 1981 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40756>.
13. Union Internationale contre la tuberculose et les Malalties Respiatoires. Guide de la Tuberculose. 2.ª ed. Paris: Ed: Misereor; 1994.
14. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB); Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); Grupo de Estudio de sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de Consenso sobre la Prevención y el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:710–5 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://docplayer.es/18323565-Documento-de-consenso-sobre-la-prevencion-y-control-de-la-tuberculosis-en-espana.html>.
15. Plan para la Prevención y Control de la TB en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid, 2019 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf>.
16. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European Framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherland Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J*. 2002;19:765–75 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11998984>.
17. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, et al., and the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory Research*. 2009;10:121 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-10-121>.
18. Rodrigo T, Casals M, Caminero JA, García-García JM, Jiménez-Fuentes MA, Medina JF, et al., Working Group of the Integrated Programme of Tuberculosis. Research Factors Associated with Fatality during the Intensive Phase of Anti-Tuberculosis Treatment. *PLoS ONE*. 2016;11, e0159925 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0159925&type=printable>.
19. Programas Integrados de Investigación SEPAR. Introducción y objetivos [consultado Jun 2019]. Disponible en: <http://separcontenidos.es/site/?q=node/202>.
20. Prats-Urbe A, Orcau A, Millet JP, Caylà JA. Impact of socio-economic inequities on tuberculosis in a Southern European city: What is the effect of the recession? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23:45–51.
21. Dirección Xeral de Saúde Pública. Informe da tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2017. Evolución do período 1996–2017 [monografía en Internet]. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade; 2019 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Vixilanciaepidemiologica-da-TB-en-Galicia>.
22. Cano-Portero R, Amillategui-dos Santos R, Boix Martínez R, Larrauri-Cámar A. Epidemiología de la tuberculosis en España Resultados obtenidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el año 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:179–86 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X17303774>.
23. Culqui DR, Rodríguez-Valín E, Martínez de Aragón MV. Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España: análisis del conjunto mínimo básico de datos 1999–2009. *Enf Inf Micro Clin*. 2015;33:9–15 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.015>.
24. Mason P, Roy A, Spillane J, Singh P. Social, historical and cultural dimensions of tuberculosis. *J Biosoc Sci*. 2016;48:206–32. <http://dx.doi.org/10.1017/S0021932015000115> [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-biosocial-science/article/social-historical-and-cultural-dimensions-of-tuberculosis/7D09F499B304D5DFA0BCE7608FB2DOCE>.
25. Instituto Nacional de Estadística [consultado Jun 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p08/i0/&file=03005.px>.
26. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 16/2012 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/diario.boe/txt.php?id=BOE-A-2012-5403>.
27. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz-Manzano J, García-García JM, Calpe JL, et al., Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis en España. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010–2011. *Estudio RETUBES*. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:24–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.001> [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://archbronconeumol.org/es-pdf-S030028961400222>.
28. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3.ª ed Santiago de Chile:: Mediterráneo; 2011.

29. Vera Sánchez-Rojas MC, Muñoz Pérez E, Muñoz Pérez A, Valero Cifuentes S, García Villalba E, Egea Campoy MP, et al. Factores asociados con estancia media prolongada en pacientes ingresados por tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2017;53:409–10 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-pdf-S1579212917301854>.
30. Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM. Proposing indicators for evaluation of a tuberculosis control programme in large cities based on the experience of Barcelona. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5:1–9.
31. Seminario Ruiz MA, de Souza Galvao ML, Jiménez Fuentes MA, Milà Augè C, Cantos Montilla A, Rodrigo Sanz T, et al. 51 Congreso Nacional SEPAR Retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en España. Arch Bronconeumol. 2018;54 Supl. C1::362–3.
32. Godoy P, Alsedà M, Falguera M, Puig T, Bach P, Monrabà M, et al. A highly transmissible tuberculosis outbreak: The importance of bars. Epidemiol Infect. 2017;145:3497–504, <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268817002588>.
33. Furin J, Cox H. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis on Daru Island. The Lancet. 2017;4:347–9 [consultado Jun 2019] Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(16\)00101-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(16)00101-6/fulltext).
34. Hernán García C, Moreno Cea L, Fernández Espinilla V, Ruiz López del Prado G, Fernández Arribas S, Andrés García I, et al. Brote de tuberculosis resistente a isoniácida en una comunidad de inmigrantes en España. Arch Bronconeumol. 2016;52:289–329 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-outbreak-isoniazid-resistant-tuberculosis-in-an-articulo-S1579212916000318>.
35. WHO. Global Tuberculosis Report 2018. Genève, 2018 [consultado Jun 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
36. Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe J, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol. 2008;44:551–66 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://docplayer.es/3935261-Diagnostico-y-tratamiento-de-la-tuberculosis.html>.
37. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2009. WHO/HTM/TB/2009.420 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>.
38. García-García JM, Rodrigo T, Casals M, Ruiz-Manzano J, Pascual-Pascual T, Caylà JA, y Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PIITB) de SEPAR. Cumplimiento en España de la norma de prescribir cuatro fármacos en la fase intensiva del tratamiento estándar de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2016;52:262–8 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.11.007>.
39. Bruguera S, Roldán L, Rodrigo T, García-García JM, Caylà JA, García-Pérez FJ, et al. Organización del control de la tuberculosis en España. Evaluación de una intervención dirigida a fomentar la creación de Unidades de Tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.04.013> [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-organizacion-del-control-tuberculosis-espana-avance-S0300289619302418>.
40. Publicaciones del PII-TB [consultado 16 Sept 2019]. Disponible en: <https://www.separ.es/?q=node/278>