

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Epidemiología molecular de la tuberculosis en Almería. Factores asociados a transmisión reciente

María Angeles Lucerna^{a,*}, Rafael Rodríguez-Contreras^b, Pilar Barroso^c, Miguel José Martínez^d, María Luisa Sánchez-Benítez^e y Dario García de Viedma^f, Grupo Indal-TB[◇]

^a Empresa Pública Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^b Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

^c Delegación de Salud de Almería, Almería, España

^d Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

^e Equipo de Tuberculosis, Almería, España

^f Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2009

Aceptado el 29 de junio de 2010

On-line el 25 de febrero de 2011

Palabras clave:

Tuberculosis
Epidemiología molecular
Cluster

R E S U M E N

Introducción: La epidemiología molecular aplicada a la tuberculosis (TB) permite identificar *clusters*, cuyos miembros se asume que pertenecen a la misma cadena de transmisión reciente. Se considera reactivación endógena cuando el aislado presenta un genotipo único.

Objetivo: describir los factores asociados a la transmisión reciente de la TB en Almería, en el período 2003–2007.

Métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo de pacientes con tuberculosis, cuyos aislados fueron caracterizados genotípicamente mediante Restriction Fragment Length Polymorphism y *spoligotyping*. Se calcularon *odds ratio* y sus intervalos de confianza del 95% y mediante regresión logística se analizaron los factores asociados a pertenecer a un *cluster*.

Resultados: Se analizaron 427 aislados, de los cuales el 71% procedía de varones y 56,2% de ellos pertenecían a extranjeros. Un 44% de los pacientes participaba en algún *cluster*. La resistencia a isoniazida fue del 8,4%. Los factores relacionados con *cluster* fueron la edad, fundamentalmente los menores de 10 años (OR ajustada = 12,75; IC del 95%, 2,52–64,58) y el grupo entre 50 y 59 años (OR ajustada = 13,85; IC del 95%, 3,04–63,17), así como los nacidos en España (OR ajustada = 2,17; IC del 95%, 1,41–3,36).

Conclusiones: En Almería, los autóctonos presentan más posibilidades de estar implicados en una cadena de transmisión reciente, así como los pacientes de ciertos tramos de edad como los niños menores de 10 años, y los de 50–59 años. La epidemiología molecular permite conocer qué grupos de población requieren mayor control, y reorientar hacia ellos los programas de prevención de la tuberculosis.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Molecular epidemiology of tuberculosis in Almeria (Spain). Factors associated with recent transmission

A B S T R A C T

Background: Molecular epidemiology is used in tuberculosis (TB) to identify clusters in which the cases are assumed to belong to the same recent transmission chain. An endogenous reactivation of latent TB is considered when the *Mycobacterium tuberculosis* isolates have a unique genotype.

Objective: To describe factors associated with recent transmission of TB in Almeria, from 2003–2007.

Methods: We conducted an observational prospective study that included patients with *Mycobacterium tuberculosis* positive culture. The strains were genotyped by Restriction Fragment Length Polymorphism and *spoligotyping*. Adjusted odds ratio and 95% confidence intervals were calculated to study factors associated with cluster groups, using a multivariate logistic regression model.

Keywords:

Tuberculosis
Molecular epidemiology
Cluster

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaangeles.lucerna@ephpo.es (M.A. Lucerna).

◇ En el Anexo A se incluye el listado de los Miembros del grupo Indal-TB.

Results: We analysed 427 isolates, of which 71% were from males and 56.2% of them belonged to foreign residents. Furthermore, 44% were classified as a cluster. The resistance to isoniazid was 8.4%. The factors associated with clusters were age, principally the group under 10 years (adjusted OR = 12.75; 95% CI, 2.52–64.58) and the group aged between 50–59 years (adjusted OR = 13.85; 95% CI, 3.04–63.17), and born in Spain (adjusted OR = 2.17; 95% CI, 1.41–3.36).

Conclusions: In Almería, native population, children under 10 years old and patients aged between 50–59 years have more probability to belong to the same recent transmission chain. The molecular epidemiology can be used to find out which population groups need more control and this information must be used in tuberculosis prevention programs.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tuberculosis (TB) constituye un grave problema de salud pública. Sólo en la Región Europea de la OMS, se notificaron 477.327 casos en el año 2007, lo que significa una tasa media de 54 por 100.000, y un incremento de 54.497 casos con respecto a 2006, con una gran variabilidad entre países. En los últimos años, el mayor número de casos se ha registrado en los países del este de Europa y de Asia central¹.

Dentro de la Unión Europea, seis países (España, Francia, Alemania, Polonia, Rumanía y Reino Unido) declararon en 2007 más de 5.000 casos anuales cada uno, aunque la mayoría ha experimentado un constante descenso en sus tasas de notificación en relación a años previos².

La tasa de incidencia media anual de casos notificados en España en 2007 fue de 18,2 por 100.000, aunque la OMS estima que la incidencia real es de 30/100.000³.

En la Comunidad Andaluza se comunicaron 1.217 casos al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA) durante 2008. Las tasas globales de TB están estabilizadas desde el año 2002, y oscilan entre 15 y 16 casos por 100.000 (en 2008 fue de 14,8). Las tasas interprovinciales tuvieron un intervalo entre 7/10⁵ habitantes en Jaén y 27,7/10⁵ en Almería en 2008. Respecto al año anterior, algunas provincias experimentaron una disminución de sus tasas, como Granada o Málaga, mientras que Almería, Cádiz, Córdoba y Jaén han presentado un aumento de estas⁴.

En relación a la provincia de Almería, cabe destacar que en 2007 tenía una población censada de 646.633 habitantes (el 18,9%, extranjeros), repartida en tres distritos sanitarios (Poniente, Almería y Levante-Alto Almanzora). El auge de la agricultura intensiva bajo plástico ha supuesto un aumento del flujo migratorio en la provincia desde los años ochenta. Los inmigrantes proceden principalmente de Marruecos, África Subsahariana y de países de Europa del este. La influencia de la inmigración originaria de países con alta endemia tuberculosa ha hecho que el declive de esta enfermedad se vea interrumpido. Así, en el período 1997–2008, las tasas de incidencia han sido de 19,3/10⁵ habitantes en 1997 a 29,6/10⁵ habitantes en 2006, mientras que el porcentaje de población inmigrante ha ido aumentando de un 20% en 1997 a un 55% en 2008. De este modo, desde el año 2000, Almería presenta la incidencia más alta de TB en comparación con otras provincias andaluzas⁴.

Este cambio se ha señalado en décadas pasadas en países receptores de inmigrantes, como Canadá, Estados Unidos o algunos de Europa. En estos países se ha observado que los casos de tuberculosis en población autóctona siguen una curva descendente y los que se presentan en la población inmigrante aumentan o se mantienen constantes⁵. Esto también se ha constatado en diferentes trabajos en España, que confirman el aumento de la TB importada en los últimos años^{6–8}.

Objetivo: describir los factores asociados a la transmisión reciente de la tuberculosis en Almería en el período 2003–2007, por medio de su estudio mediante técnicas de tipificación molecular.

Métodos

Se trata de un estudio observacional prospectivo, de base poblacional, en el que se incluyó al 76,9% del total de casos con cultivo positivo a *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis) en al menos uno de sus aislados, remitidos por los hospitales y centros de salud de Almería al Laboratorio de Microbiología del Complejo Hospitalario de Torrecárdenas en el período 2003–2007. Para el propósito del trabajo se estudió un aislado por paciente.

Dichos aislados se remitieron al Laboratorio de Microbiología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid para su genotipificación.

Se han tenido en cuenta sólo los aislados correspondientes a casos verdaderos. Se descartaron las contaminaciones cruzadas de laboratorio analizando los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes que compartían *cluster* y cuyas muestras fueron procesadas en el mismo día⁹.

Variables estudiadas

Variables sociodemográficas: edad, sexo, distrito de residencia, tipo de población (extranjera o autóctona), país de origen, continente de origen (se ha diferenciado, dentro de Europa, España del resto de los países europeos para obtener resultados que permitan un mejor análisis de la situación, América —todos los casos procedían de Sudamérica— África y Asia).

Variables relacionadas con la enfermedad: localización (pulmonar, otra respiratoria —faríngea o laríngea—, pleural, linfática, genitourinaria, del sistema nervioso central, osteoarticular, diseminada y de otros órganos), resistencias a los antibióticos (isoniazida, rifampicina, multirresistencias), factores de riesgo (VIH/SIDA, abuso de alcohol).

La multirresistencia se refiere a la resistencia antibiótica a isoniazida y rifampicina de forma conjunta.

En relación con los factores de riesgo de los casos estudiados, el abuso de alcohol se consideró si aparecía como tal recogido en la historia clínica del paciente.

Se calcularon las tasas de incidencia anual en función del continente de origen, utilizando para los denominadores los datos del padrón municipal de Almería de los años 2003 a 2007 (que presenta la población censada agrupada por continentes), según la información publicada por el Instituto Nacional de Estadística.

Como fuentes de información, además de los registros del laboratorio, se usaron distintos modelos de hoja de recogida de datos.

Técnicas microbiológicas empleadas

RFLP (polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción) de la secuencia IS6110 y *spoligotyping*^{10,11}.

Definiciones

Se han definido como pacientes de una agrupación (*cluster*) los casos cuyos aislados tienen: a) idéntico patrón RFLP con más de 6

Tabla 1

Tasas de incidencia de los casos de tuberculosis con cultivo positivo por 100.000, en función del continente de origen. Período 2003–2007.

	2003	2004	2005	2006	2007
España	6,48	7,98	7,32	9,14	5,09
Resto de Europa	36,22	49,67	31,32	28,49	20,99
América	31,69	56,21	31,59	58,95	42
África	112,12	108,83	101,67	66,94	57,88
Asia	0	84,6	0	64,93	0

Fuente: Denominadores calculados a partir de la información aportada por el INE, Padrón Municipal de Almería de los años 2003 a 2007.

bandas de IS6110, o *b*) idéntico patrón RFLP con 6 o menos bandas, e idéntico patrón de *spoligotyping*. Los *clusters* pueden estar formados exclusivamente por autóctonos, por extranjeros o por ambos (*clusters* mixtos).

Se consideran cepas aisladas aquellas que no se agrupan en *cluster*.

La epidemiología molecular en un análisis poblacional de TB considera que:

1. Los casos causados por aislados de *M. tuberculosis* con idéntico genotipo (*cluster*) son candidatos a pertenecer a una misma cadena de transmisión, lo que implicaría una infección reciente.
2. Los casos formados por aislados de *M. tuberculosis* cuyo genotipo no es análogo a otro de la población (cepas aisladas), se considera que son reactivaciones de infecciones latentes¹².

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS para Windows versión 11.5.

Se utilizó la prueba de la *t* de Student para comparación de medias entre variables cuantitativas.

Se cuantificó la asociación de la variable dependiente (pertenencia o no a *cluster*) con el resto de las variables del estudio, calculando *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% mediante un análisis bivalente. Se analizaron los factores relacionados con *cluster*, controlando por los factores de confusión mediante una regresión logística binaria por un procedimiento de introducción paso a paso, incluyendo en el modelo todas las variables con significación estadística. Se estableció un valor de significación de $p < 0,05$, y se calcularon OR ajustadas y sus correspondientes IC.

Resultados

En el período 2003–2007, se estudiaron 555 aislados clínicos de *M. tuberculosis*, cada uno correspondiente a un caso. Se descartaron 128 de ellos: 57 (10,3%) al considerarlos como falsos positivos por contaminación cruzada y 71 (12,8%) al no poder realizarse la genotipificación de ninguno de sus aislados. Se seleccionaron finalmente para el análisis 427 (76,9%) aislados de *M. tuberculosis*.

De los 427, 303 (71%) correspondieron a varones. El grupo de edad con más casos fue el de 20 a 29 años (145, 34,2%), seguido del de 30 a 39 (107, 25,2%). Del total de afectados, 212 (49,6%) residían en el Distrito Sanitario Poniente. La localización pulmonar fue la más frecuente (354, 83,3%), seguida de la pleural (23, 5,4%).

En cuanto al tipo de población, 240 (56,2%) aislados pertenecían a extranjeros y 187 (43,8%) a autóctonos. Se encontraron pacientes de 27 nacionalidades diferentes. Los extranjeros procedían, sobre todo, de Marruecos (89, 20,9%) y Rumanía (38, 8,9%).

Las tasas de incidencia anual más elevadas, en función del continente de origen de los casos, fueron las de África, que oscilaron entre 112,1 en 2003 y 57,9 por 100.000 en 2007 (tabla 1).

En cuanto a factores de riesgo, en 58 (17,5%) casos se había registrado abuso de alcohol, y 33 (9,2%) estaban infectados por el VIH. En

el análisis por tipo de población, los autóctonos tuvieron 2,5 veces más posibilidades de presentar abuso de alcohol que los extranjeros (OR = 2,56; IC del 95%, 1,45–4,53), mientras que con respecto al VIH no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,614$).

Se halló a 35 pacientes (8,4%) resistentes a isoniazida, 6 (1,5%) a rifampicina y 6 (1,5%) multirresistentes. De estos, en 30 casos (7,2%) aparecieron resistencias primarias a isoniazida y en 4 (0,9%), a rifampicina. Por tipo de población, el 9,1% de los extranjeros presentaron resistencias primarias a isoniazida, frente al 5,1% de autóctonos ($p = 0,226$). Para la rifampicina, los extranjeros tuvieron un 0,4% de resistencias primarias, frente al 1,7% de la población autóctona ($p = 0,429$).

Un 44% de los casos estaban agrupados. Se identificaron 54 *clusters*, 17 de extranjeros, 19 de autóctonos y 18 mixtos (formados por ambos tipos de población); su tamaño osciló entre 2 y 12 casos (fig. 1).

Los *clusters* más numerosos fueron el 5 y el 6. El 5 estaba formado por 12 miembros autóctonos, 3 de los cuales compartían lugares de ocio y 2 presentaban vínculos familiares, en el resto no se encontró conexiones epidemiológicas; el *cluster* 6 estaba constituido por 8 componentes procedentes de Marruecos, Ecuador, Rumanía y España, entre ellos no se hallaron nexos epidemiológicos.

Los casos en *cluster* tenían una edad media de 34,5 años (DE=13,8) y los no agrupados 37,5 (DE=18,1) ($p = 0,066$). En el análisis bivalente, los factores de riesgo asociados a *cluster* fueron la edad y haber nacido en España. Los grupos de edad con mayor riesgo fueron el de 50–59 años (OR = 5,4; IC 95%, 1,74–16,83) y el de 60–69 (OR = 4,94; IC 95%, 1,55–15,75). Asimismo, los casos autóctonos tuvieron 1,7 veces más posibilidades de asociarse a *cluster*, en comparación con los extranjeros (OR = 1,7; IC 95%, 1,13–2,55). Con respecto al continente de origen, los sudamericanos tuvieron un 71% menos riesgo de pertenecer a *cluster* que los autóctonos (OR = 0,29; IC 95%, 0,12–0,69), mientras que los africanos presentaron un 41% menos riesgo que estos (OR = 0,59; IC 95%, 0,37–0,94) (tabla 2).

No se encontraron diferencias significativas entre casos agrupados y no agrupados por sexo ($p = 0,440$), localización ($p = 0,093$), infección VIH/SIDA ($p = 0,345$), abuso de alcohol ($p = 0,975$) o resistencia a isoniazida ($p = 0,122$).

En la regresión logística, ser menor de 70 años se presentó como factor de riesgo de *cluster* con respecto a los mayores de esa edad, fundamentalmente el grupo de menores de 10 años (OR ajustada = 12,75; IC 95%, 2,52–64,58) y el de 50 a 59 (OR ajustada = 13,85; IC 95%, 3,04–63,17); también los nacidos en España tuvieron más riesgo de pertenecer a *cluster* (OR ajustada = 2,17; IC 95%, 1,41–3,36) (tabla 2).

Discusión

Se ha llevado a cabo un estudio de base poblacional, mediante técnicas moleculares, en un área de alta incidencia de tuberculosis.

En cuanto al tipo de población, algo más de la mitad de los casos estudiados se corresponde con aislados procedentes de población extranjera, superior a lo registrado en diferentes trabajos españoles^{13–15}. En nuestro estudio el abuso de alcohol era más común entre los pacientes nacidos en España con TB que entre los extranjeros, similar a lo encontrado por otros autores¹⁶, esto podría explicarse porque la mayoría del colectivo extranjero es africano, en el que la religión mayoritaria es la musulmana, que considera el alcohol como una prohibición religiosa.

En esta investigación, se ha observado que un importante porcentaje de casos se presenta en agrupaciones (44%), porcentaje algo superior al obtenido por otros autores que hallaron entre un 34%¹⁷ y un 41%¹⁸ de casos en *cluster*, aunque inferior al de algunos trabajos españoles que encontraron más de un 50% de casos agrupados^{13,15,19}.

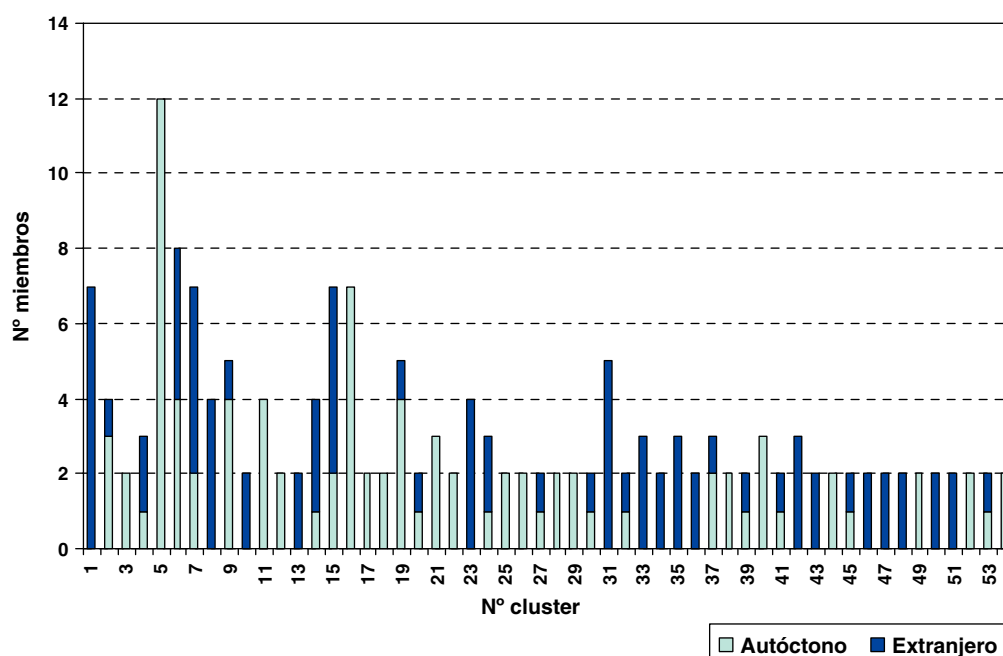


Figura 1. Distribución de los clusters de autóctonos y extranjeros identificados en el período 2003-2007.

En referencia a los *clusters* analizados, se ha observado un número similar entre pacientes autóctonos y extranjeros, lo que constituye una peculiaridad en nuestro ámbito²⁰ ya que, en la mayoría de los estudios de epidemiología molecular, se señala la escasez de *clusters* en inmigrantes con enfermedad tuberculosa^{5,16}, lo que refleja que en nuestra provincia se está produciendo una importante tasa de transmisión reciente entre extranjeros, por un lado, y autóctonos, por otro. Pero además la presencia de *clusters* mixtos indica la existencia de transmisión cruzada entre ambas poblaciones, aunque actualmente se desconoce en qué dirección ocurre esta transmisión, lo cual será un objetivo a tener en cuenta en futuros estudios.

En el análisis por factores de riesgo de *cluster*, en nuestra investigación, la enfermedad afecta fundamentalmente a varones, tanto entre pacientes en *cluster* como en casos no agrupados, lo que coincide con lo descrito por otros autores^{17,21-23}. Se ha encontrado que la edad avanzada es un factor asociado a cepas aisladas, mientras que los menores de 70 años tienen más probabilidad de

pertenecer a *cluster*, sobre todo los niños menores de 10 años y los pacientes de 50-59 años. Otros estudios han descrito que la edad inferior a 35-40 años se comporta como factor predictor de *cluster*^{13,15,19,22-25}.

Se ha hallado más probabilidad de pertenencia a *cluster* en autóctonos que en inmigrantes, también publicado en diversos trabajos^{14,25-27}, lo que parece indicar que la enfermedad se transmitiría principalmente por infección reciente en autóctonos, mientras que los extranjeros desarrollarían la enfermedad con más probabilidad por reactivación de una infección adquirida en su país de origen, aunque el alto número de *clusters* en esta población indica que la infección reciente también se está produciendo entre extranjeros. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la identificación de *clusters* en inmigrantes podría ser menor debido a su mayor movilidad, rutas de transmisión más complejas, etc., lo cual podría suponer una limitación del estudio.

Aunque la infección por VIH es uno de los más potentes factores de riesgo de desarrollar tuberculosis, este no ha sido

Tabla 2

Análisis bivalente y multivalente de los factores asociados a casos en *cluster*.

	Cluster, n (%)	Cepas aisladas, n (%)	OR (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)
Grupos de edad (años)				
< 10	7 (3,8%)	7 (2,9%)	4,67 (1,42-15,35)	12,75 (2,52-64,58)
10-19	8 (4,3%)	8 (3,4%)	4,67 (1,44-15,13)	10,9 (2,28-52,19)
20-29	60 (32,3%)	85 (35,7%)	3,86 (1,3-11,45)	10,39 (2,87-37,53)
30-39	48 (25,8%)	59 (24,8%)	4,19 (1,41-12,45)	10,51 (2,91-37,93)
40-49	40 (21,5%)	38 (16%)	4,79 (1,61-14,25)	12,7 (3,47-46,51)
50-59	11 (5,9%)	8 (3,4%)	5,4 (1,74-16,83)	13,85 (3,04-63,17)
60-69	9 (4,8%)	8 (3,4%)	4,94 (1,55-15,75)	10,52 (2,26-49,01)
≥ 70	3 (1,6%)	25 (10,5%)	1	1
Tipos de población				
Autóctonos	96 (51,1%)	91 (38,1%)	1,7 (1,13-2,55)	2,17 (1,41-3,36)
Extranjeros	92 (48,9%)	148 (61,9%)	1	1
Continentes de origen				
Europa (España)	96 (51,1%)	91 (38,1%)	1	
Resto de Europa	27 (14,4%)	27 (11,3%)	0,95 (0,5-1,81)	
América	9 (4,8%)	29 (12,1%)	0,29 (0,12-0,69)	
África	56 (29,8%)	90 (37,7%)	0,59 (0,37-0,94)	
Asia	0	2 (0,8%)	0 (0-3,95)	

asociado con los *clusters*, lo cual también se ha constatado por otros estudios^{15,17,21–23,25,26}.

En muchos estudios no se ha encontrado relación entre la agrupación de casos y la resistencia a fármacos antituberculosos, aspecto también observado en nuestro trabajo. Tampoco se obtuvieron diferencias entre resistencias antibióticas y tipo de población, al igual que en otras investigaciones¹⁴. Algunos autores han puesto de manifiesto que los aislados resistentes a isoniazida tenían de un 30 a un 80% menos probabilidad de formar *clusters* que los sensibles, así como que los aislamientos multirresistentes tenían un 70–80% menos probabilidad de constituir *clusters* que los sensibles²⁸. Sin embargo, no todos los resultados coinciden en este sentido. También hay estudios que describen brotes con numerosos casos de TB multirresistente y en un estudio realizado en Noruega el hecho de estar infectado por un aislado resistente se asoció de forma independiente con formar parte de un *cluster*²⁹.

Finalmente, se debe señalar la aportación de la epidemiología molecular en la tuberculosis, la cual proporciona una información novedosa y muchas veces desconocida sobre la transmisión de la enfermedad, determinando qué colectivos pueden precisar de un mayor control (en nuestro estudio, la población autóctona y determinados grupos de edad), reorientando hacia ellos los programas de prevención de la tuberculosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Este estudio se enmarca dentro de diferentes proyectos de investigación financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria (03/0654, 03/0986, 06/0453, 06/0882, 06/1467, 06/90490, 06/90357), la Junta de Andalucía (453/06, 151/05, 248/03, 132/04) y la Fundación Progreso y Salud (14033, 11036) sobre la caracterización molecular de la tuberculosis en Almería.

Agradecimientos

En este estudio participan profesionales sanitarios de atención primaria y hospitales de toda la provincia de Almería, los que constituyen el Grupo Indal-TB, se agradece a todos su dedicación y colaboración.

Anexo 1. Otros miembros del Grupo Indal-TB

Rogado MC, Cabezas T, Sánchez-Yebra W, Laynez F, Martínez J, Cabeza I, Díez F, Martínez A, Marín P, Calvo J, Lazo A, Reyes A, Vallejo S, Bonillo M, Fornovi J, Peñaflor T y Jiménez R.

Bibliografía

- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2007. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2009.
- Hollo V, Amato-Gauci A, Ködmön C, Manissero D. Tuberculosis in the EU and EEA/EFTA countries, what is the latest data telling us? *Euro Surveill.* 2009; 14: 1–4. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/>.
- Instituto de Salud Carlos III. Día mundial de la tuberculosis, 2009. Boletín Epidemiológico Semanal. 2008; 16:217–228. Disponible en: <http://www.isciii.es/jsp/centros/epidemiologia/>.
- Consejería de Salud. Situación de la tuberculosis en Andalucía 2008. Informe semanal. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. 2009; 14:(12).
- Sanz-Peláez O, Caminero-Luna J, Pérez-Arellano JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. *Med Clin (Barc).* 2006; 126:259–69.
- Sánchez Gascón F, Bernabeu Mora R. Inmigración y tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39:5–7.
- Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clínicoepidemiológicas con la población autóctona (1999–2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22:315–8.
- Arce Arnaiz A, Iñigo Martínez J, Cabello Ballesteros L, Burgoa Arenales M. [Tuberculosis and immigration in a health sanitary area in Madrid, Spain. Trends in 1994–2003]. *Med Clin (Barc).* 2005; 125:210–2.
- Martínez M, García de Viedma D, Alonso M, Andrés S, Bouza E, Cabezas T, et al. Impact of laboratory cross-contamination on molecular epidemiology studies of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:2967–9.
- Van Sooligen D, De Haas P, Hermans P, Groenen P, Van Embden J. Comparison of various repetitive DNA elements as genetic markers for strain differentiation and epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 1993; 31:1987–95.
- Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, Van Agterveld M, Van Soolingen D, Kuijper S, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol.* 1997; 35:907–14.
- García de Viedma D, Chaves F, Iñigo J. Tuberculosis en inmigrantes: ¿es importada? *Enferm Emerg.* 2004; 6:244–9.
- López Calleja AI, Lezcano MA, Vitoria MA, Iglesias MJ, Cebollada A, Lafoz C, et al. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* over two periods: a changing scenario for tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 1080–6.
- Iñigo J, García de Viedma D, Arce A, Palenque E, Alonso N, Rodríguez E, et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:63–9.
- Cacho Calvo J, Astray Mochales J, Pérez Meixeira A, Ramos Martos A, Hernando García M, Sánchez Concheiro M, et al. Ten-year population based molecular epidemiological study of tuberculosis transmission in the metropolitan area of Madrid, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9:1236–41.
- Sharnprapai S, Millar A, Suriki R, Corkren E, Etkind S, Driscoll J, et al. Genotyping analyses of tuberculosis cases in US and foreign-born Massachusetts residents. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8:1239–45.
- Roland D, Rüsche-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 2952–60.
- Moro ML, Salamina G, Gori A, Penati V, Sacchetti R, Mezzetti F, et al. Two-year population based molecular epidemiological study of tuberculosis transmission in the metropolitan area of Milan, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21: 114–22.
- García MR, Rodríguez JC, Navarro JF, Samper S, Martín C, Royo G. Molecular epidemiology of tuberculosis in Elche, Spain: a 7 year study. *J Med Microbiol.* 2002; 51:273–7.
- Murray M. Molecular epidemiology and the dynamics of tuberculosis transmission among foreign-born people. *CMAJ.* 2002; 164:355–6.
- Hernández-Garduño E, Kunimoto D, Wang L, Rodrigues M, Elwood K, Black W, et al. Predictors of clustering of tuberculosis in Greater Vancouver: a molecular epidemiologic study. *CMAJ.* 2002; 164:349–52.
- Chang-Yeung M, Kam KM, Leung CC, Wang J, Yew WW, Lam CW, et al. Population-based prospective molecular and conventional epidemiological study of tuberculosis in Hong Kong. *Respirology.* 2006; 11:442–8.
- Pena MJ, Caminero JA, Campos-Herrera MI, Rodríguez-Gallego JC, García-Laorden MI, Cabrera P, et al. Epidemiology of tuberculosis on Gran Canaria: a 4 year population study using traditional and molecular approaches. *Thorax.* 2003; 58:618–22.
- Elizaga J, Carrero P, Iñigo J, Chaves F. Transmisión reciente de la tuberculosis en un área con baja incidencia: estudio epidemiológico y molecular. *Med Clin (Barc).* 2002; 118:645–9.
- Weis SE, Pogoda JM, Yang Z, Donald Cave M, Wallace C, Kelley M, et al. Transmission dynamics of tuberculosis in Tarrant County, Texas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:36–42.
- Maguire H, Dale JW, McHugh TD, Butcher PD, Gillespie SH, Costetsos A, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in London 95–7 showing low rate of active transmission. *Thorax.* 2002; 57:617–22.
- Fok A, Numata Y, Schulzer M, FitzGerald MJ. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12:480–92.
- Barnes PF, Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med.* 2003; 349:1149–56.
- Heldal E, Dahle UR, Sandven P, Caugant DA, Brattaas N, Waaler HT, et al. Risk factors for recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J.* 2003; 22:637–42.