

Original

# Influencia de la inmigración en los patrones de transmisión de la tuberculosis en Castellón (2004–2007)

María Gil<sup>a,\*</sup>, Rosario Moreno<sup>a</sup>, Margarita Marín<sup>b</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Romeu<sup>c</sup>, Bárbara Gomila<sup>a</sup> y Francisco González<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital General de Castelló, Castellón, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital General de Castelló, Castellón, España

<sup>c</sup> Sección de Epidemiología, Centro de Salud Pública de Castellón, Castellón, España

<sup>d</sup> Dirección General de Salud Pública, Valencia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 13 de abril de 2010

Aceptado el 12 de septiembre de 2010

### Palabras clave:

Tuberculosis  
Epidemiología molecular  
RFLP  
Inmigración

## R E S U M E N

**Objetivo:** Describir los patrones de transmisión de la tuberculosis en Castellón en un periodo de importantes cambios demográficos.

**Métodos:** Estudio prospectivo descriptivo de los pacientes con cultivo positivo en la provincia de Castellón entre 2004 y 2007. Se describen los pacientes por año y nacionalidad, y se cotejan con los casos declarados a la Dirección General de Salud Pública (DGSP). Se estudia la población con patrón molecular disponible por RFLP (*restriction fragment length polymorphism*) y se analizan las variables de los pacientes agrupados (*clusters*) a partir de los datos de la DGSP y del Programa de Gestión del Laboratorio.

**Resultados:** Según la DGSP, la tasa global de tuberculosis por 100.000 habitantes en la provincia de Castellón fue de 15,7 en 2004, 19,9 en 2005, 18,2 en 2006 y 17,5 en 2007. En nuestro laboratorio se identificaron las cepas de 301 pacientes, que suponen el 77% (301/390) de los casos declarados y el 94% (301/321) aquellos con cultivo positivo. El porcentaje de tuberculosis en extranjeros aumentó hasta superar el 50% en 2007. Se disponía de estudio molecular en el 95% de los casos (286), con un 58% de españoles y un 42% de extranjeros. El porcentaje de agregación fue del 40%, con un 30% de *clusters* mixtos. Según el estudio convencional de contactos, el 85% de los pacientes en *cluster* habían sido considerados casos aislados.

**Conclusiones:** El aumento de la tasa de tuberculosis en Castellón se debe, principalmente, al creciente número de los casos en extranjeros. Disponer del estudio molecular de todos los pacientes con cultivo positivo nos ha permitido analizar cómo y dónde se transmite la tuberculosis. El 40% de los pacientes se agruparon en *clusters*, y eran mixtos un tercio de ellos, lo que indica una elevada integración de los inmigrantes.

© 2010 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Influence of immigration on tuberculosis transmission patterns in Castellón, Spain (2004–2007)

### A B S T R A C T

**Background:** This study aimed to identify tuberculosis transmission patterns in Castellón in a period of major demographic changes.

**Methods:** A prospective study of patients with positive culture in the province of Castellón over a 4-year period (2004–2007) was carried out. Cases were described by year and nationality and were compared with those reported to the Department of Public Health. We studied the population with available molecular patterns, identified through restriction fragment length polymorphism (RFLP) and analyzed the variables from patient clusters, based on data collected in surveys of the Department of Health and the Laboratory Management Program.

**Results:** According to data from the Department of Public Health, the overall rate of tuberculosis per 100,000 inhabitants in the province of Castellón was 15.7 in 2004, 19.9 in 2005, 18.2 in 2006 and 17.5 in 2007. In our laboratory, strains were identified from 301 patients, representing 77% (301/390) of reported cases and 94% (301/321) of reported cases with a positive culture. The percentage of tuberculosis among foreigners increased with age, exceeding 50% in 2007. Molecular studies were available in 95% of patients

### Keywords:

Tuberculosis  
Molecular epidemiology  
RFLP  
Immigration

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: gil.marfor@gva.es (M. Gil).

(286); 58% were Spanish and 42% were foreigners, of whom 54% were Romanians. The cluster percentage was 40%, with 30% of mixed clusters. According to conventional contact studies, 85% of patients in clusters had been considered isolated cases.

**Conclusions:** The increased rate of tuberculosis in Castellón was mainly due to the increasing number of cases among foreigners, mostly Romanians. The availability of molecular studies in all patients with a positive culture allowed us to analyze how and where tuberculosis is transmitted in our province. Forty percent of the patients were grouped into clusters; of these, mixed clusters accounted for one third, indicating the high integration of immigrants in our area.

© 2010 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El fenómeno de la inmigración ha modificado la epidemiología de la tuberculosis en los países europeos más industrializados<sup>1</sup>. En España, las comunidades con mayores oportunidades laborales han acogido un gran número de personas. Según el Instituto Nacional de Estadística, a finales de 2007 la Comunitat Valenciana era la tercera autonomía, tras Cataluña y Madrid, en porcentaje de extranjeros<sup>2</sup>, y ese mismo año, en la provincia de Castellón (con poco más de 500.000 habitantes), los inmigrantes, en su mayoría de origen rumano, suponían el 15% del censo<sup>3</sup>.

Los epidemiólogos utilizan el estudio convencional de contactos para investigar nuevas infecciones y casos secundarios de tuberculosis, pero trabajos recientes sobre epidemiología molecular demuestran que sólo detectan un pequeño número de infectados por la misma cepa<sup>4</sup>. La técnica considerada de referencia para los estudios de epidemiología molecular en tuberculosis es, actualmente, el análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*) de IS6110, que permite, por su estabilidad y poder discriminativo, conocer los patrones de transmisión, controlar epidemias, diferenciar entre reactivación y reinfección exógena, y detectar contaminaciones cruzadas de laboratorio<sup>5</sup>. El presente trabajo pretende describir los patrones moleculares de la tuberculosis en la provincia de Castellón utilizando el análisis de RFLP, en un periodo de importantes cambios demográficos, con el fin de proporcionar a los epidemiólogos una herramienta que les permita mejorar sus estrategias de prevención.

## Métodos

Se trata de un estudio prospectivo descriptivo de los pacientes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón durante cuatro años (2004-2007). El Laboratorio de Microbiología del Hospital General de Castellón (de más de 500 camas) centraliza la identificación y el estudio de sensibilidad de todas las cepas de la provincia, ya que el resto de los hospitales no realizan cultivo o no llegan a la identificación. Ésta se realiza con la sonda MTC AccuProbe (GenProbe®, San Diego, CA, USA), y el estudio de sensibilidad a la isoniazida (H), la rifampicina (R), el etambutol (E) y la estreptomycin (S) se hacía inicialmente mediante el sistema MB/BacTAlert (BioMérieux®) y desde 2007 con MGIT960 (Becton Dickinson®). Las resistencias se confirman en el Centro de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, de Madrid. Sistemáticamente se envía una cepa por paciente (o más de una en caso de sospecha de reinfección) al Laboratorio de Genética de la Universidad de Zaragoza para su estudio por RFLP de IS6110<sup>6</sup>.

Se define *cluster* de *M. tuberculosis* como dos o más cepas cuyos patrones de RFLP revelan idéntico número y posición de la secuencia IS6110 (fig. 1), y se emplea el término «transmisión reciente» para definir los pacientes infectados por cepas de un mismo *cluster*<sup>4</sup>.

Se describen los pacientes con cultivo positivo por año y nacionalidad, y se cotejan (tras eliminar a los desplazados de otras provincias) con los casos declarados a la Dirección General de Salud

**Tabla 1**

Distribución por año y nacionalidad de los pacientes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

Año	Espanoles	Extranjeros	Total
2004	71,5% (45/63)	28,5% (18/63)	63
2005	61,2% (52/85)	38,8% (33/85)	85
2006	52,5% (42/80)	47,5% (38/80)	80
2007	46,6% (34/73)	53,4% (39/73)	73
Total	173	128	301

Pública (DGSP) de la Conselleria de Sanitat, que considera como «casos» a los pacientes con baciloscopia positiva, a quienes se pautó tratamiento antituberculoso o tienen cultivo positivo para *M. tuberculosis*, y a aquellos con tratamiento antituberculoso durante un tiempo superior a 3 meses, o menos si se les retira por efectos secundarios o si fallecen<sup>7</sup>.

Se incluye en el estudio la población con patrón molecular disponible, y se excluyen los pacientes de cuyas cepas no se pudo recuperar DNA, los duplicados (aquellos con nuevos cultivos positivos en menos de 1 año que resultan ser reactivaciones) y las cepas que fueron contaminaciones de laboratorio<sup>8</sup>.

Se analizan las características demográficas, epidemiológicas, microbiológicas y clínicas de los pacientes incluidos en *clusters* a partir de variables recogidas en las encuestas estandarizadas de tuberculosis de la DGSP y del Programa de Gestión del Laboratorio.

## Resultados

Según los datos oficiales de la DGSP, en la provincia de Castellón las tasas globales de tuberculosis por 100.000 habitantes fueron de 15,7 en 2004, 19,9 en 2005, 18,2 en 2006 y 17,5 en 2007<sup>7,11-13</sup>.

Durante esos años se declararon 390 casos en la provincia de Castellón, de los cuales a 24 no se les realizó cultivo y en 45 éste fue negativo.

En nuestro laboratorio se identificaron las cepas de 301 pacientes, por lo que nuestra muestra suponía el 77% (301/390) de los casos declarados y el 94% (301/321) de aquellos con cultivo positivo. Al analizar la distribución de los casos con cultivo positivo por año observamos que en los extranjeros la tuberculosis fue aumentando progresivamente, desde el 28,5% en 2004 hasta el 53,4% en 2007, mientras que en los autóctonos descendió del 71,5% al 46,6% (tabla 1). Para el estudio molecular se excluyeron 11 pacientes por no recuperarse el DNA y cuatro por resultar contaminaciones de laboratorio, con lo cual disponíamos del patrón de RFLP de 286 (95%) pacientes, de los cuales el 67% (193/286) eran hombres y el 33% (94/286) mujeres. La media de edad era de 42 años, con un 2% (7/286) menores de 16 años, un 65% (180/286) entre 16 y 45 años de edad, un 25% (71/286) entre 46 y 75 años de edad, y un 8% (23/286) mayores de 75 años.

El 57,8% (165/286) de los pacientes eran españoles y el 42,2% (121/286) extranjeros, procedentes en su mayoría (54%) de Rumanía (tabla 2).

Un 60% de los pacientes (172/286) presentaba un patrón único, el 67% (81/121) de los extranjeros y el 55% (91/165) de los autóctonos. El 7,3% (21/286) tenían anticuerpos frente al virus de la

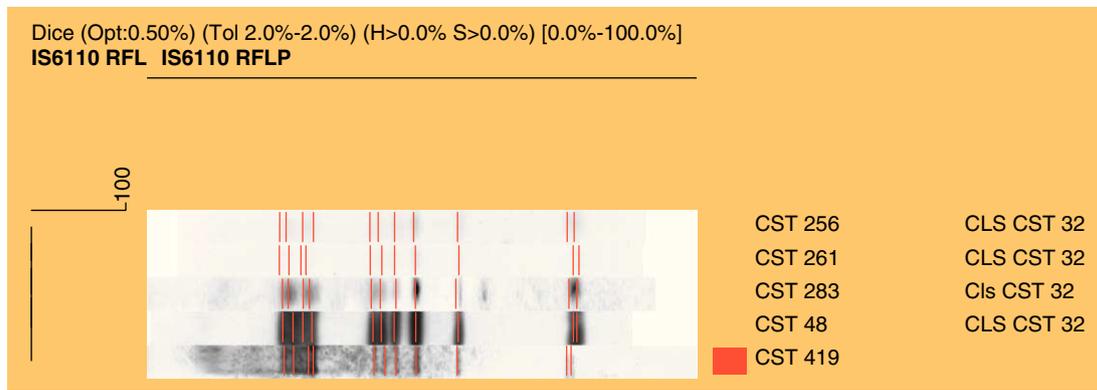


Figura 1. Dendrograma obtenido por RFLP de IS6110.

inmunodeficiencia humana (VIH); de ellos el 90,5% (19/21) eran autóctonos y el 9,5% (2/21) extranjeros.

El porcentaje de agregación fue del 40% (114/286), con los pacientes agrupados en 40 *clusters*, de dos a seis miembros. El 42,5% de los *clusters* (17/40) estaban formados por pacientes autóctonos, el 27,5% (11/40) por extranjeros y el 30% (12/40) eran mixtos. Hubo tres *clusters* con seis miembros, constituidos sólo por pacientes autóctonos; en dos ellos, cuatro de los seis miembros procedían de un mismo pueblo.

Al analizar las variables de los pacientes agrupados observamos que la proporción de hombres era mayor, del 71% (81/114) frente al 29% (33/114), con una media de edad de 41 años; había casi el doble de españoles que de extranjeros, el 65% (74/114) frente al 35% (40/114), y más de la mitad de éstos eran rumanos (21/40).

En el momento del diagnóstico, el 32,5% de los extranjeros (13/40) llevaba residiendo en España menos de 2 años, el 35% (14/40) entre 2 y 4 años, y el 32,5% (13/40) 5 años o más.

El 76% (87/114) no refería contacto alguno con tuberculosos, mientras sí lo había tenido el 16% (18/114) y se desconocía el dato en el 8%. Cabe destacar que el 85% (97/114) se habían considerado casos aislados.

El 45% (51/114) era población de riesgo: transeúntes, inmigrantes, ancianos institucionalizados, presos o personal sanitario.

La baciloscopia fue positiva en el 72% de los pacientes (82/114). De las cepas con antibiograma, el 95,5% (106/111) fue sensible a todos los fármacos probados y únicamente mostraron resistencia cinco cepas (el 4,5%), tres de ellas a H y dos a S (estas últimas de un mismo *cluster*). No se encontraron cepas multirresistentes entre los pacientes incluidos en *clusters*.

El 37% (42/114) presentaba, al menos, un factor de riesgo para tuberculosis: alcoholismo, diabetes, neoplasia, uso de drogas por vía parenteral o VIH (un 6,1% era VIH positivo).

En cuanto a las formas clínicas, el 88,6% de los pacientes (101/114) presentaba tuberculosis pulmonar, el 6,1% (7/114) pleural, el 3,5% (4/114) linfática extratorácica y el 1,8% (2/114) meníngea. Las formas extrapulmonares fueron anecdóticas en los extranjeros.

Un 4% de los pacientes (11/114) tuvo tuberculosis recurrente, de los cuales ocho casos fueron reactivaciones (73%) tres casos reinfecciones (27%).

## Discusión

La inmigración ha modificado la epidemiología de la tuberculosis en la provincia de Castellón, donde la incidencia pasó de 15,7 por 100.000 habitantes en 2004 a 17,5 en 2007<sup>13</sup>, con un aumento importante de los casos en extranjeros. Éstos procedían mayoritariamente de Rumanía, el país más pobre de la Unión Europea, cuya tasa estimada de tuberculosis, según el informe de la Organización Mundial de la Salud de 2009<sup>1</sup>, es de 115 por 100.000 habitantes, frente a los 30 casos por 100.000 de España. Un estudio de Iñigo et al<sup>9</sup> en Madrid muestra un fenómeno similar: la tuberculosis en los extranjeros aumentó del 2,6% en 1994 al 33,7% en 2003 (en nuestro estudio pasó del 28,5% en 2004 al 53,4% en 2007), también con un importante declive en los autóctonos.

Creemos que nuestra población refleja lo que ocurre en la provincia de Castellón, al suponer el 77,1% de los casos declarados y el 94% de la tuberculosis con cultivo positivo, y disponer del análisis molecular de las cepas de la mayoría de los pacientes (95%). En otros estudios nacionales, como el de Ruiz García et al<sup>10</sup> en Elche, realizan la genotipificación al 59,3% de los pacientes, y en Madrid<sup>8</sup> al 70%.

De todos nuestros pacientes, sólo el 2% (7/286) eran menores de 16 años, probablemente por la dificultad de obtener cultivos positivos en esta población<sup>14,15</sup>.

Analizamos un periodo de 4 años, ya que se recomiendan estudios de al menos 2 años de duración para no considerar erróneamente un aislamiento como reactivación endógena<sup>16</sup>.

Al estudiar el modo de transmisión de la tuberculosis en nuestra zona no entramos a analizar los factores asociados a la agregación, puesto que lo han hecho ya otros autores<sup>9,10</sup>, algunos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las variables consideradas<sup>10,16</sup>.

Encontramos un porcentaje de agregación del 40%, con un 71% de hombres. En Elche había más pacientes en *clusters*, el 52% (el 53,3% hombres y el 47,7% mujeres)<sup>10</sup>, pero el período analizado es más largo (1993 a 1999), con lo cual el porcentaje de agregación puede ser mayor. En estas circunstancias, es difícil determinar hasta qué punto pertenecer a un *cluster* indica transmisión reciente o se trata de infectados por cepas endémicas circulantes en la comunidad. Ese trabajo, anterior al año 2000, no

Tabla 2  
 Procedencia de los pacientes extranjeros con tuberculosis.

Centro y este de Europa	60% (73/121)
Rumanía	65
Ucrania	2
Otros	6
Norte de África	21,5% (26/121)
Marruecos	20
Argelia	6
Centro y sur de América	14% (17/121)
Ecuador	6
Brasil	5
Otros	6
África subsahariana	2% (3/121)
Asia	1,5% (2/121)

incluía la variable «nacionalidad» porque apenas había inmigración. En el estudio de Iñigo et al<sup>9</sup> (2002-2004), que ya incluye población extranjera, se agruparon el 36,3% de los pacientes (41,9% españoles y 27,1% extranjeros), y el 50% de *clusters* eran mixtos. Nosotros encontramos cifras similares en españoles y extranjeros, del 44% frente al 31%, pero con una proporción de *clusters* mixtos menor (30%), lo cual parece indicar que en España la población inmigrante se relaciona ampliamente con la autóctona. En otros países europeos con tasas de incidencia bajas parece no haber tanta integración. En Noruega, con 7,2 casos por 100.000 habitantes, Dhale et al<sup>17</sup> (1994-2005) encontraron un 12% de *clusters* mixtos, y según Lillebaek et al<sup>18</sup>, en Dinamarca, con un 59% de extranjeros, la transmisión entre nativos e inmigrantes es prácticamente nula.

En los países con una alta prevalencia, los pocos estudios existentes muestran, paradójicamente, bajos porcentajes de agregación<sup>19</sup>. Esto podría explicarse porque, al haber un escaso control de la enfermedad, sólo se dispone del análisis de una pequeña parte de las cepas circulantes.

La cifra de agregación en una población dependerá también de la existencia de brotes de cierta magnitud. En nuestro trabajo, los *clusters* estaban formados por una media de cuatro pacientes, sin superar ninguno los seis, puesto que no hubo brotes destacables. La mayoría de los inmigrantes desarrollaron la enfermedad en los primeros 5 años de residencia, como también describen otros autores<sup>20</sup>, probablemente por las difíciles condiciones que sufren a su llegada.

Clásicamente se ha considerado que pertenecer a un mismo *cluster* indica transmisión reciente, pero los pacientes no siempre muestran relación epidemiológica<sup>21</sup>. Los métodos moleculares parecen ser herramientas más sensibles que los estudios convencionales de contactos para demostrar vínculos entre pacientes<sup>22</sup>. Según la encuesta epidemiológica, al 85% de nuestros pacientes en *cluster* se les consideró como casos aislados, y sólo el 15% refería contacto con tuberculosos. Esto podría significar que la metodología de la epidemiología clásica no detecta realmente todos los posibles contactos, o bien que algunos pacientes en *cluster* se han infectado por cepas endémicas en la comunidad y los infectados no tienen vínculo alguno, como muestra el estudio de Pena et al<sup>23</sup> en Canarias, que indica que el hecho de encontrar *clusters* con un gran número de componentes y sin relación epidemiológica parece apoyar la existencia de cepas endémicas.

Tradicionalmente los pacientes no bacilíferos eran considerados menos infecciosos, pero algunos autores comunican altas tasas de transmisión en ellos<sup>24</sup>. El 27% de nuestros pacientes en *cluster* tenía baciloscopia negativa, y en Elche hasta el 42,3%<sup>9</sup>, por lo que desconocemos el verdadero papel que desempeñan en la cadena epidemiológica.

La adquisición de resistencia por una cepa no modifica su patrón de bandas, y parece tener un alto coste biológico para ella. Diversos autores definen estas cepas como menos transmisibles y, por tanto, con menor tendencia a formar *clusters*<sup>25</sup>. De los cinco pacientes con cepas resistentes, tres lo eran a H y formaban *cluster* con pacientes sin resistencias, y dos a S, que formaron un *cluster* entre ellas.

La infección por VIH era uno de los factores de mayor riesgo de transmisión reciente<sup>9,10</sup>, pero tras la implantación del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ya no se observa esta asociación<sup>20</sup>. Sólo el 6,1% de nuestros pacientes en *cluster* tenía anticuerpos frente al VIH.

En los países de baja incidencia son infrecuentes las reinfecciones. Nosotros encontramos un 4% de tuberculosis recidivantes, de las cuales el 27% fueron reinfecciones. Estudios similares en España muestran mayores porcentajes de reinfección, como el 33% encontrado por García de Viedma et al<sup>22</sup> en Madrid. Lillebaek et al<sup>18</sup>, en Dinamarca, señalan que la mayoría de los cultivos repetidamente positivos se deben a reactivaciones por fallo del tratamiento (en

nuestro trabajo el 73% de las tuberculosis recidivantes), pues al analizar las dos cepas se obtiene un genotipo idéntico.

Disponer del estudio molecular de toda la población de un área, aunque se limite a los pacientes que han desarrollado la enfermedad, ayuda a conocer mejor la epidemiología de la tuberculosis, para así poder subsanar posibles deficiencias del sistema de vigilancia, como pudiera ser la realización de un estudio de contactos más exhaustivo. Una vez alcanzado este objetivo, creemos que estos análisis, en el ámbito asistencial, podrían limitarse al estudio de brotes, a la diferenciación entre reactivación y reinfección en las tuberculosis recurrentes, y a la detección de posibles contaminaciones de laboratorio.

En nuestra provincia, desde hace años existe una estrecha colaboración entre clínicos, microbiólogos y especialistas en salud pública. Creemos que es esencial mantener estos vínculos entre profesionales para establecer tanto medidas preventivas como un diagnóstico y un tratamiento precoces de los casos, y así mantener las tasas de tuberculosis dentro de unos límites aceptables.

### Contribuciones de autoría

La idea y el diseño del estudio han estado a cargo de R. Moreno y M. Gil, con quienes han colaborado en la redacción del texto M. Marín y B. Gomila. En la aportación de datos han participado M.A. Romeu y F. González, quienes han realizado una revisión crítica en su análisis.

### Financiación

Ninguna.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Agradecimientos

Agradecemos al equipo del Departamento de Genética de la Universidad de Zaragoza, en especial a la Dra. Sofía Samper, su labor en la genotipificación de las cepas.

### Bibliografía

1. Global Tuberculosis Control 2009: epidemiology, strategy, financing. WHO Report 2009. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/tuberculosis/2009.411).
2. Instituto Nacional de Estadística. Padrón municipal continuo: revisión del Padrón municipal. (Consultado el 10/1/2008.) Disponible en: <http://www.ine.es.INEbase>.
3. La inmigración en Castellón. Informe visual 2007. Asti-Alicante. Secretariado Diocesano de Migración. Disponible en: <http://www.asti-alicante.org>.
4. Van Deutekom H, Hoijing SP, de Haas PEV, et al. Clustered tuberculosis cases. Do they represent recent transmission and can they be detected earlier? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:806-10.
5. Coll P, Costa R, March F, et al. IS6110 en la tipificación de cepas de *Mycobacterium tuberculosis*: aplicación de un protocolo estandarizado con análisis informatizado de las imágenes. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 1995;13:391-7.
6. Van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol*. 1993;31:406-9.
7. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Informe de Salud N° 83. Informe de Tuberculosis en la Comunidad Valenciana. Año 2004. Disponible en: <http://biblioteca.sp.san.gva.es/biblioteca/publicaciones/epi/vig.ei/tbc/tuberculosis>.
8. Perfecto B, Dorronsoro I, López-Goñi I. Confirmación mediante tipificación molecular de contaminaciones cruzadas en el laboratorio de micobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2000;18:12-5.
9. Iñigo J, García de Viedma D, Arce A, et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol*. 2007;45:63-9.
10. Ruiz García M, Rodríguez JC, Navarro JF, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Elche, Spain: a 7-year study. *J Med Microbiol*. 2002;51:273-7.
11. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Informe de Salud N° 97. Informe de Tuberculosis en la Comunidad Valenciana. Año 2005.

12. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Informe de Salud N° 99. Informe de Tuberculosis en la Comunidad Valenciana. Año 2006.
13. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Informe de Salud N° 109. Informe de Tuberculosis en la Comunidad Valenciana. Año 2007.
14. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:283.e1–14.
15. Borrell S, Español M, Orcau A, 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.
16. García-Pachón E, Rodríguez JC. Epidemiología molecular de la tuberculosis: principales hallazgos y su aplicación en España. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:618–24.
17. Dhale UR, Eldholm V, Winje BA, et al. Impact of immigration of the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in a low-incidence country. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:930–5.
18. Lillebaek T, Andersen AB, Dirksen A, et al. Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:679–84.
19. Verver S, Warren R, Munch Z, et al. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet*. 2004;363:212–4.
20. Diel R, Rüsche-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2952–60.
21. Hernández-Garduño E, Kunitomo D, Wang L, et al. Predictors of clustering of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *CMAJ*. 2002;167:349–52.
22. García de Viedma D, Hernangómez S, Díaz M, et al. Tuberculosis recurrences: reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Intern Med*. 2002;162:1873–9.
23. Pena MJ, Caminero JA, Campos-Herrero MI, et al. Epidemiology of tuberculosis in Gran Canaria: a 4 year population study using traditional and molecular approaches. *Thorax*. 2003;58:618–22.
24. Sanz Peláez O, Caminero Luna JA, Pérez Arellano JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:259–69.
25. Burgos MV, Pym AS. Molecular epidemiology of tuberculosis. *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl 36:54s–65s.