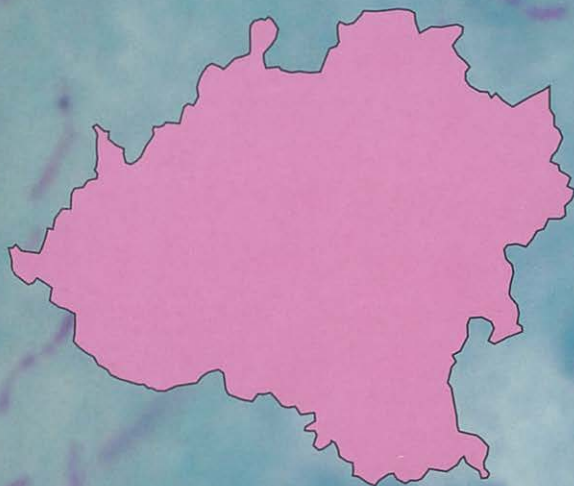


MARÍA BELÉN GROS BAÑERES



**ESTUDIO
CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO
DE LA TUBERCULOSIS
EN LA PROVINCIA DE SORIA
1983-1993**

Colaboradores:

V. Bertol Alegre
A. Campos Bueno
M. Bernal Pérez
J. Cuesta Muñoz

**EDICIONES DE LA EXCMA. DIPUTACIÓN PROVINCIAL DE SORIA
COLECCIÓN TEMAS SORIANOS N.º 37**

**ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO
DE LA TUBERCULOSIS
EN LA PROVINCIA DE SORIA.
1983-1993**

PREMIO DE INVESTIGACIÓN DE LA DIPUTACIÓN PROVINCIAL DE SORIA 1996.

MARÍA BELÉN GROS BAÑERES

COLABORADORES:

D. VICENTE BERTOL ALEGRE
D. ÁNGEL CAMPOS BUENO
D^a. MILAGROS BERNAL PÉREZ
D. JULIÁN CUESTA MUÑOZ

**S O R I A
1 9 9 9**

**ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LA
TUBERCULOSIS EN LA PROVINCIA DE SORIA.
1983-1993.**

© M^a Belén Gros Bañeres

Excma. Diputación Provincial de Soria

EDITA: Excma. Diputación Provincial de Soria

PORTADA Y CONTRAPORTADA: Imprenta Provincial de Soria

COLECCIÓN: Temas Sorianos nº 37

MAQUETA E IMPRIME: Imprenta Provincial de Soria

I.S.B.N.: 84-95099-06-3

DEP. LEGAL: SO-27/99

PRECIO: 1.300 pesetas.

Digitalización: Enrique García Garcés y Jose M^a de Pablo Vinuesa.

**ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICO
DE LA TUBERCULOSIS
EN LA PROVINCIA DE SORIA.
1983-1993**

Presentación

Los lectores habituales de la colección «Temas sorianos» de la Diputación de Soria, acostumbrados a los temas humanísticos que suele ofrecer, pueden considerar extraño encontrarse en las manos con una obra dedicada a la investigación médica. Además, parece sorprendente que a finales del siglo XX —el siglo de los mayores avances en medicina— se presente la oportunidad de ofrecer al público un trabajo de investigación sobre la tuberculosis, que todos identificamos con momentos ya lejanos en nuestro pasado.

No obstante, el colectivo de médicos y las autoridades sanitarias avalarán la oportunidad de esta publicación, porque su situación actual vuelve a poner de actualidad una enfermedad que creíamos superada en nuestra sociedad desde hace décadas.

En su interés por apoyar la investigación, la Diputación Provincial de Soria patrocina anualmente su «Premio Nacional de Investigación», pero en esta ocasión quiere aumentar su compromiso con la comunidad científica facilitando la difusión del estudio realizado por la Dra. Gros Bañeres sobre la tuberculosis en la provincia de Soria que, a buen seguro, servirá de base para otros trabajos y, todos ellos ayudarán a mejorar la situación sanitaria de nuestra comunidad.

A Vicente, Ana y Teresa.

A mi familia, en especial
a mis padres, por lo que
esta enfermedad ha influido
en sus vidas

INDICE

	<u>PÁGINAS</u>
1 INTRODUCCION	17
HISTORIA DE LA ENFERMEDAD	19
La tuberculosis en la Prehistoria.	19
La tuberculosis en la Antigüedad Clásica.....	20
La tuberculosis en Europa desde la Edad Eedia al siglo XVIII ..	20
La tuberculosis en el siglo XIX	21
ETIOLOGÍA	22
Microbiología.....	22
Especies de micobacterias.	24
CLÍNICA	26
Tuberculosis primaria o primoinfección.	26
Tuberculosis postprimaria o reinfección.....	26
Tuberculosis pulmonar.	26
Tuberculosis extrapulmonar.....	27
EPIDEMIOLOGÍA	29
Cadena epidemiológica.	29
Infección y enfermedad.	30
Indicadores epidemiológicos.....	33
Indicadores epidemiológicos de España	35
CLASIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS	38
Según infección / enfermedad	38
Según el grado de certidumbre diagnóstica	38
Según condicionantes terapéuticos.....	38
TRATAMIENTO	39
Poblaciones bacilares.....	40
Clasificación de los fármacos	41
Bases del tratamiento	42
Esquemas terapéuticos.....	42
Seguimiento del tratamiento	45
Resistencia a fármacos antituberculosos	45
QUIMIOPROFILAXIS	49
Quimioprofilaxis primaria.....	49
Quimioprofilaxis secundaria	50
CONTROL Y PROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS	51
Medidas económico-sociales	52
Detección y diagnóstico de casos de enfermedad tuberculosa ...	52

Estudio de contactos.....	53
Medidas de control de masas	55
La inmunización	56
Organización sanitaria antituberculosa.....	57
EVOLUCIÓN ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS.....	61
Situación mundial actual	62
Situación en España, Comunidad Castellano-Leonesa y Provincia de Soria.....	66
Sida y tuberculosis.....	69
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	72
2 PACIENTES Y METODO.....	73
PACIENTES.....	75
Criterios de inclusión	75
Descripción demográfica de la provincia.....	75
COMARCAS (143,146)	77
METODO	81
Evaluación de los pacientes	81
Análisis estadístico.....	91
3 RESULTADOS	95
EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA	97
Datos sociodemográficos.....	101
Factores de riesgo.....	111
Estudio clínico.....	112
Microbiología.....	115
Tratamiento.....	116
Contactos.....	120
ANÁLISIS EVOLUTIVO Y COMPARATIVO	120
Distribución anual.....	120
Media de edad.....	126
Localizaciones	130
Afectación radiológica.....	138
Resistencias.....	139
VIH	141
Situación tras el fin del tratamiento.....	142
Factores de riesgo	143
4 DISCUSIÓN.....	147
5 CONCLUSIONES	173
6 BIBLIOGRAFÍA	177

PRÓLOGO

Enfermedad de los poetas -olvidada en las últimas décadas- y en una de las provincias más ligada a la poesía. La Soria de Machado, de Gerardo Diego ...Enfermedad romántica donde las haya, ligada al amor y a la pasión. Quizás Bécquer podría ser hoy el más adecuado prologuista para este libro que hoy tienes, amigo lector , entre tus manos. Al igual que algunos amores vuelven con los años, la tuberculosis viene a nosotros después de habernos dicho adiós; fué un hasta luego. Desgraciadamente regresa en muchos casos con un amante que no conocieron nuestros poetas: el SIDA. El palacio de los Condes de Gómara -que me perdonen los responsables de patrimonio- es quizás el monumento más enraizado con este padecimiento en nuestra ciudad; mirando «de reojo» al Monte de las Animas se enfrenta poéticamente a todas sus leyendas.

Pensemos que llega a ser tan resistente que se han encontrado bacilos viables en momias del antiguo Egipto.

Este texto que desgrana clínica y epidemiológicamente la tuberculosis en la provincia de Soria, no es el primero y desgraciadamente no será tampoco el último que se realiza en nuestra provincia. En 1909, el Dr. Mariano Iñiguez y Ortiz, uno de los más preclaros epidemiólogos de la medicina moderna publicaba junto con Máximo Hercilla García un texto lleno de sabiduría: «La Tuberculosis en la Provincia de Soria». Corresponde a su ponencia en el I Congreso de la Tuberculosis verificado en Zaragoza en 1908 y fue premiado con la Medalla de Oro en la Exposición Hispano-Francesa. Más de 150.000 personas poblaban nuestra provincia en la primera década de nuestro siglo y más de 200 fallecían cada año por tuberculosis de los que un 70% eran de afectación pulmonar, 17% abdominal, un 6% meníngeo y más de un 3% laríngea.

Coincidiendo con el V Centenario del descubrimiento de América, leía en un periódico de Philadelphia - sentado en el parque junto a su famosa

campana de la Libertad- la gravedad de lo que en algunos Estados de este macropais consideraban una nueva epidemia de tuberculosis resistente a los tuberculostáticos más eficaces. Pensé entonces en el dicho castellano "cuando las barbas del vecino....." y también en nuestra Soria. (Qué lejos quedaba en el tiempo la construcción del hoy Hospital Institucional! , diseñado y previsto como Hospital Antituberculoso. Grandes espacios abiertos llenos de luz y de aire sano, casi en contacto con ese azul tan personalizado del cielo machadiano, preparaban el reposo de aquellos hombres y mujeres que dejaban abiertas sus vías aéreas al bacilo de Koch. Sin embargo, sus amplias salas no tuvieron de huésped -afortunadamente- a quien, según estimaciones de la O.M.S., condiciona -en los años 90- la mortalidad de 3.000.000 de ciudadanos al año (más que el total del resto de infecciones juntas) y la aparición de 8.000.000 de casos nuevos; pensemos además que de estos últimos, casi un millón y medio surgen con co-infección por el virus VIH. En los próximos 10 años las previsiones indican que el Mycobacterium Tuberculosis infectará a 300 millones de habitantes de los que 90 millones desarrollarán la enfermedad.

¡Qué diferente es observar el bacilo de Koch al microscopio! -tan sonrosado con la tinción de Zielh-Nielsen- agrupado como soldados de unidades del ejército, firmes en el tejido de granulación, alrededor de lo que fué su objetivo ya vencido —el caseum—. Histológicamente no manifiesta su potencia dañina; peroson verdaderas colonias "kamikaces" de los tejidos.

Cuando conocí a la Doctora Belén Gros Bañeres, con ocasión de pedirme la colaboración del Servicio de Anatomía Patológica para desarrollar su trabajo investigador en relación con la tuberculosis en Soria, he de ser sincero y decir que nunca pensé llegaría a realizar esta labor ni con la calidad ni con la objetividad que se puede traducir de las páginas que se recojen. Más bien creí que el tema, tan áspero y tan difícil, con tan poco material hasta ese momento, le apartaría de la investigación. Sin lugar a dudas los genes aragoneses influyeron en gran medida en dejarme en mal lugar. Buscó y rebuscó, analizó y valoró, ponderó y separó el grano de la paja.

La realidad que se pone de manifiesto en esta investigación retrospectiva que aconsejo a todos los profesionales de la salud, pone de manifiesto la

situación de una enfermedad que ha cambiado su «cara y vestuario» en los últimos años. Actualizar su conocimiento en una zona epidemiológicamente controlada supone además alcanzar el mayor grado de objetividad. Las cepas multirresistentes están provocando que -a pesar de ser una enfermedad prevenible y curable- alcance en nuestra provincia tan solo un 64% de curaciones.

La tuberculosis sigue siendo, en la misma puerta del siglo XXI, la enfermedad infecciosa más importante y que en nuestro país ha regresado con especial fuerza en los años 90. Los resultados del *Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis* (24/3/1999) [PMIT], confirman que su tasa de incidencia es el doble en los hombres (52,7 casos x 100.000 habitantes) que en el sexo femenino (24,9 casos x 100.000 h.). Un mayor número de factores de riesgo en el sexo masculino es el principal motivo de que desarrollen la enfermedad tras ser infectados. Los coordinadores de este estudio, de la unidad de investigación del Instituto de Salud Carlos III, alertan para que no se baje la guardia frente a esta enfermedad ya que los datos actuales muestran que se trata de un problema de salud pública extraordinariamente importante. Es también significativo en este estudio y en relación con otros países de la Unión Europea que en España exista una mayor incidencia juvenil; es la década de 25 a 34 años la más afectada junto con los mayores de 75 años (disminución de defensas). La alianza con el VIH es precisamente responsable de esa mayor prevalencia en nuestra juventud. La principal medida para su control es la curación de los pacientes, ya que es la forma de evitar la transmisión y la aparición de nuevos casos. Pensemos que anualmente se producen en España más de 18.000 nuevos casos.

Hay algo también en las conclusiones de la Dra. Gros que personalmente valoro no sólo en esta enfermedad sino en la globalidad de toda la asistencia sanitaria. Es imprescindible potenciar la colaboración entre la Atención Primaria y la Especializada; es prioritario coordinar los equipos médicos y de enfermería que atienden los servicios de salud ya que la Atención Primaria es la protagonista que puede cortar en escena el avance de este mal dentro de la tragicomedia infecciosa más antigua.

Llama poderosamente mi atención, cómo las cifras oficiales que se manejan en nuestra provincia son inferiores a las del trabajo de Belén. La infranotificación de casos hace que las tasas varíen en gran medida dependiendo de lugares y profesionales responsables. Este hecho ha sido puesto también de manifiesto en el PMIT que se ha hecho público hoy. Probablemente hay que estimular mucho más a los profesionales, haciéndoles responsables de los efectos perversos que se derivan de actitudes negativas y apoyar con ayudas -institucionales y privadas- el desarrollo de este tipo de estudios.

El aumento progresivo de bolsas de pobreza, el hacinamiento en comunidades cerradas y la presencia de factores de riesgo asociados —como el SIDA— seguirán elevando significativamente el número de tuberculosos, 117 años después de descubrirse el bacilo de Koch —*Mycobacterium Tuberculosis*—, aunque con una diferencia: La enfermedad ha perdido su poesía y hoy es una tragedia en prosa que no gusta ni a médicos ni a escritores y mucho menos a sus actores.

*Nada graba tan fijamente en nuestra memoria
alguna cosa como el deseo de olvidarla.
(M.E. de Montaigne).*

Soria, 24 de Marzo de 1999
Día Mundial de la Tuberculosis (O.M.S.)

Dr. Juan Manuel RUIZ LISO
Director Provincial del INSALUD

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más antiguas, tanto como la propia humanidad, y el prototipo de enfermedad infecciosa crónica. Sin embargo, en relación al concepto actual de la palabra tuberculosis, la verdadera historia no comienza hasta el siglo XIX, con el descubrimiento del agente etiológico, la patogenia, la anatomía patológica, la salud pública organizada, la lucha contra la propagación de la enfermedad y las medidas higiénico-dietéticas. (1)

1.1.1. La tuberculosis en la Prehistoria

El origen del *Mycobacterium tuberculosis* es incierto. Se han propuesto multitud de hipótesis para explicarlo, una de las más aceptadas es la de Grmeck (1983), que considera al genero *Mycobacterium* como derivado de *Mycobacterium archaicum*, forma bovina de *Mycobacterium* cuya aparición data del neolítico.(2).

La moderna paleopatología ha reconocido la presencia de lesiones atribuibles a tuberculosis en huesos que datan del neolítico, (Pott dorsal unos 5.000 años a de C.) recordando además que es en dicha época, cuando acontece la revolución Neolítica. La aparición en ésta época de las primeras técnicas de agricultura y ganadería, supuso una autentica revolución comparable a la industrial del siglo XIX. Posiblemente, por el contacto directo y continuo con alguna especie animal infectada por micobacterias tuberculosas, surgieron los primeros casos de enfermedad en el hombre. (1, 3)

Otros estudios han señalado la presencia de Pott en momias egipcias que datan de 3.500 a 1.000 años a. de C., algunas de ellas halladas juntas en la misma sepultura, lo que permitiría sospechar un contagio familiar. (4)

Sin embargo, no parece que los hebreos, vecinos de los egipcios, conocieran la tuberculosis, pues no hay referencia alguna a ella en la Biblia, mientras que sí aparecen reflejadas otras plagas. Quizá las rígidas normas higiénicas observadas por los judíos contribuyeran a preservarles de algunas enfermedades infecciosas (un precepto del Talmud prohíbe taxativamente comer carne de animales cuyos pulmones presenten úlceras). De igual modo en el código de Manu (tratado de leyes religiosas morales y sociales posterior al s. II a de C.) se recomienda al sacerdote no desposar con mujer en cuya familia se conozcan casos de indigestión, lepra, tisis o epilepsia lo cual hace suponer un conocimiento empírico de la contagiosidad de ciertos males. (1)

1.1.2. La tuberculosis en la Antigüedad Clásica

En la época Greco-Romana, hay que destacar a Hipócrates de Kos (460 - 370 a. de C.) a quien debemos el término de "TISIS", nombre que sirvió hasta mediados del siglo XIX para denominar a la tuberculosis; en su obra "Corpus Hipocraticum" realiza una completa descripción de la enfermedad. La tisis tenía el significado de consunción extrema o caquexia y se interpretaba como debida al acúmulo de pus, lo que hace sospechar que bajo ese mismo término incluirían además otro tipo de enfermedades consuntivas y con supuraciones internas como los cánceres. No se sospechaba la contagiosidad, pues se creía en la teoría hereditaria de que "Todo tísico nace de otro tísico". No obstante es de destacar la capacidad de observación, que le permitió una majestuosa descripción clínica y los primeros atisbos epidemiológicos: "La tisis se manifiesta preferentemente entre los 18 y los 35 años" (Aforismos (V, 9)).

Aristóteles de Estágira (384-322 a. de C.) comienza a intuir la contagiosidad de la enfermedad: "¿Por qué las personas en proximidad a los enfermos de tisis, oftalmía o sarna contraen el mismo mal y esto no ocurre con otros muchos padecimientos? En el caso de la tisis se debe a que el alien-to es malsano y pesado y se transmite la enfermedad porque en este aire hay alguna cosa mórbida" (Problematas).

Sin embargo uno de los mayores méritos atribuido a Galeno fue el de catalogar a la tisis como enfermedad contagiosa, pese a que Aristóteles lo intuyó con anterioridad. En el "Tratado de las fiebres" recomienda no convivir con los tísicos e incluso considera peligroso permanecer en sus domicilios. Sin embargo a pesar de estas observaciones que hoy nos parecen brillantes, la existencia de varios miembros de una misma familia con idénticos síntomas hizo prevalecer la idea del origen hereditario.

1.1.3. La tuberculosis en Europa desde la Edad Media al siglo XVIII

Poco a poco se apunta más la posibilidad de que se trate de una enfermedad contagiosa como así lo manifestaron Avicena (980-1037) y Bernard Gordon (1303). En consecuencia, a partir de 1350 algunas ciudades adoptan severas medidas contra la enfermedad consistentes en el aislamiento o la expulsión.

Los testimonios científicos y literarios permiten asegurar su presencia notable en la sociedad Europea de la época, sobre todo al desplazar a la lepra a partir del siglo XIV, alcanzando su máxima incidencia entre 1780 y 1880, coincidiendo con el desplazamiento masivo de campesinos a las ciudades con la revolución industrial. (5)

Las incipientes estadísticas de la época reflejan la magnitud epidemiológica de la enfermedad; en Viena-1751 uno de cada cuatro habitantes moría a consecuencia de la tuberculosis y en Londres-1792 se registraban entre 4.000 y 5.000 muertes por tisis al año. Sin embargo la afectación de familias enteras hacía prevalecer la teoría hereditaria como la explicación oficial.

En los países de la ribera mediterránea, ya el pueblo llano sabía que los tísicos podían contagiar su enfermedad a otras personas. Por ello se legislaron en Italia y España una serie de normas sanitarias de extraordinaria importancia, aunque no tuvieron la continuidad ni la difusión deseables. En 1699, se edita en Valencia una “Crida” ordenando a todos los médicos y dueños de las casas, que declaren todos los casos sospechosos de enfermedad, prohibiéndose la venta de sus utensilios y obligando a quemarlos si el paciente moría. Ordenanzas similares fueron promulgadas por los ayuntamientos de Bilbao en 1720 y de Barcelona en 1731 haciéndose obligatorias para todo el Estado Español en 1751, imponiéndose multas y exilios a los médicos que no declarasen los casos. Algo similar ocurría en Italia, donde en 1735 se construye el primer asilo para tísicos en Venecia. (1)

1.1.4. La tuberculosis en el siglo XIX

La revolución industrial establece los fundamentos del empirismo científico, apareciendo la investigación anatomo-clínica. Sin embargo incluso científicos como Laennec (1781-1826), seguían negando rotundamente la contagiosidad de la tisis.

Aunque aparentemente, la tuberculosis aparecía especialmente en jóvenes del sexo femenino de buena posición económica, el desarrollo de los estudios estadísticos permitió comprobar que, al contrario, afectaba a la clase obrera, surgiendo las primeras medidas de urbanismo y reivindicaciones laborales.

Estos estudios evidenciaron un aumento progresivo de la enfermedad, en todos los países europeos, coincidiendo con la expansión demográfica de las grandes ciudades secundaria a la industrialización, y alcanzando cotas de mortalidad de 50-80/10.000 habitantes (1 de cada 8 éxitus en Londres y 1 de cada 5 en París). Además otro índice de la tuberculinización era el predominio en niños y adolescentes. (1)

Los conceptos modernos de la tuberculosis se desarrollaron en la segunda mitad del siglo XIX, en base a tres grandes descubrimientos:

1/ Los estudios autópsicos convencieron a Laennec de que las diversas formas de tuberculosis hasta entonces no relacionadas, formaban parte de la misma enfermedad.

2/ El descubrimiento de la contagiosidad de esta afección, se debió a Jean Antoine Villemin (1827-1892). En su obra "Cause et nature de la tuberculouse" afirma que se trata de una enfermedad específica, cuyo agente etiológico es inoculable debiendo por tanto incluirse en el grupo de las enfermedades virulentas, siendo el agente causal un microorganismo o virus. (6) Además, como médico militar, observó que la mortalidad por tuberculosis de las tropas en primera fila era de 8 por 1.000 mientras que las emplazadas en ciudades con mejor nutrición e higiene alcanzaban cifras de 12,5 por 1.000, deduciendo que el acantonamiento en los cuarteles favorecía la propagación de la enfermedad.

3/ Por último, el hallazgo fundamental fue el descubrimiento por Robert Koch en 1882 del bacilo tuberculoso, sentando las bases para la futura lucha antituberculosa, al referir que el bacilo solo se encuentra en condiciones óptimas para su reproducción en el organismo de los seres vivos. Y que la fuente esencial del contagio es el esputo de los tísicos.

De los descubrimientos de Koch se derivaron dos importantes consecuencias: la primera profiláctica, en cuanto al aislamiento de los enfermos y al control de los esputos y la segunda, en cuanto a la búsqueda de nuevas formas de tratamiento. (1)

1.2. ETIOLOGÍA.

El agente etiológico de la enfermedad tuberculosa es el *Micobacterium tuberculosis*, bacilo de unas 2 a 4 μ de longitud y 0,3 μ de grosor, perteneciente al grupo de bacterias ácido-alcohol resistentes. Son aerobios estrictos y crecen mejor cuando existe una PO_2 de 140 mm de Hg. Sin embargo el concepto de "Tuberculosis" se aplica a la enfermedad producida por *M. tuberculosis*, *M. bovis* o *M. africanum*, denominándose las producidas por las restantes micobacterias, conocidas como atípicas o no tuberculosas, como "micobacteriosis". (7)

1.2.1. Microbiología.

1.2.1.1. Visión directa

El género *Micobacterium* está integrado por multitud de especies pero con una característica común, la de ser ácido-alcohol-resistentes, es decir capaces de fijar los colorantes derivados del trifenil metano (fucsina, auramina) y no decolorarse con el alcohol-ácido. Existen numerosas tinciones que ponen de manifiesto este carácter ácido-resistente. Los más utilizados por sus mejores resultados son:

1- Ziehl Neelsen (Z-N). Los bacilos se tiñen de color rojo brillante sobre un fondo azulado. La lectura debe hacerse con objetivo de inmersión a

800-1.000 aumentos, durante un mínimo de 15 min. Antes de darlo por negativo.

2- La fluorocromía con auramina O. Para su lectura se utiliza microscopio de luz ultravioleta, con objetivos de 20 y 40 y oculares de 8 ó 10x, los bacilos aparecen de color amarillo intenso sobre fondo verde oscuro. Su lectura, al utilizar menor aumento, es más rápida pudiendo hacerse en unos 5 min. Sin embargo las muestras positivas por este método deben ser confirmadas por el Z-N.

Hay que recordar que una tinción negativa no excluye una tuberculosis, pues para ser positiva, debe contener al menos 5.000 bacilos/ml. de muestra. (8) En general, en tuberculosis (TBC) pulmonar solo el 60-70% de las muestras son positivas al examen directo. (7)

1.2.1.2. *Cultivo e identificación*

Todas las muestras sospechosas de contener micobacterias, deben sembrarse en medios de cultivo, ya que éste es más sensible, al tener una probabilidad de encontrar bacilos 30 veces mayor que la visión directa. (9)

Se debe proceder al aislamiento de los microorganismos en los medios de cultivo adecuados y posteriormente a la identificación de las colonias aisladas y si procede realizar el test de sensibilidad a drogas. Se ha planteado el establecimiento de tres niveles de laboratorios, según los pasos que cubren en cuanto a la identificación definitiva de las micobacterias:

Nivel I. Realizará las técnicas de visualización microscópica y remitirá las muestras en condiciones adecuadas al nivel superior.

Nivel II. Se ocupará del aislamiento por medio de cultivo y la identificación preliminar de las micobacterias, remitiendo las muestras en condiciones adecuadas al nivel III para su tipificación y estudios de sensibilidad.

Nivel III. Se encargará de la identificación completa de cualquier tipo de micobacteria y realizará los estudios de sensibilidad. Fijará los controles de calidad y la formación de los profesionales de laboratorio, promoverá la investigación y se coordinará con el Centro Nacional de Microbiología, Inmunología y Virología del Instituto de Salud Carlos III. (7, 10, 11)

Previo a la inoculación en los medios de cultivo, la mayor parte de las muestras deben ser descontaminadas de la flora inespecífica, ya que ésta impediría el crecimiento de las micobacterias. La descontaminación va a alterar la viabilidad de gran parte de las micobacterias presentes, admitiéndose que incluso en las mejores condiciones, sólo el 10% de las mismas podrá resistir dicho procedimiento. Se utilizan diferentes métodos de descontaminación, aunque el agente más común es el hidróxido sódico (NaOH) sólo o con otros agentes mucolíticos o detergentes.

Del mismo modo los medios de cultivo utilizados son diversos, aunque muy selectivos para micobacterias. Existen medios líquidos, cuyo interés se limita casi a las pruebas de sensibilidad y sólidos, entre los que se distinguen los siguientes:

Medios con huevo: Lowenstein-Jensen (L-J)(con glicerol)
Colettsos (glicerol + glutamato)

Medios sin huevo: Middlebrook 7H10
Middlebrook 7H11

Los medios sintéticos, sin huevo, permiten una rápida detección del crecimiento, no así en el de L-J que no puede darse por negativo hasta transcurridas 7-8 semanas. A la hora de elegir el medio de cultivo, se tendrá en cuenta los métodos de descontaminación utilizados, salvo para L-J que puede utilizarse siempre. El más utilizado es el L-J, aunque el glicerol puede inhibir el crecimiento de *M. bovis* y de ciertas cepas de *M. tuberculosis* como las isoniácido-resistentes por lo que se recomienda el uso de dos medios diferentes por muestra.

Tan pronto como visualicemos un crecimiento deberemos comprobar su ácido-alcohol resistencia procediendo a su tinción con Z-N. Posteriormente, además de analizar las características macroscópicas de la colonia, se procederá a la realización de diferentes test: Niacina, reducción de nitratos y actividad catalasa a 68°, para la identificación de las distintas especies de las micobacterias, al menos las del grupo tuberculoso (*M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum*), aunque en la rutina habitual es suficiente con un test de niacina bien realizado. (7)

1.2.1.3. *Tests de Sensibilidad*

Se dispone de los siguientes tests: método de las concentraciones absolutas, de la relación de resistencias y de las proporciones múltiples de Canetti, aunque quizá el más preciso sea éste último. Los tres se basan en la inoculación de las distintas drogas en el medio de L-J. Todos tienen un elevado coste y presentan el inconveniente del retraso de sus resultados (50-60 días), por lo que últimamente se tiende al uso en investigación de métodos rápidos como el Radiométrico o el Laminocultivo, ambos con medios líquidos y resultados en 7 días. (7)

1.2.2. *Especies de micobacterias*

Existen unas 41 especies diferentes de micobacterias no tuberculosas por lo que se han propuesto diferentes clasificaciones. La más aceptada las divide en dos grandes grupos: según su velocidad de crecimiento, rápidas o lentas (estableciendo el límite en 7 días) y a su vez dentro de cada uno de éstos grupos, según su pigmentación tras la exposición a la luz (fotocromógenas), en

la oscuridad (escotocromógenas) o las que no se pigmentan (no cromógenas). Exponemos en la tabla 1 la clasificación con las micobacterias más frecuentes.

Tabla 1 Clasificación de Micobacterias no tuberculosas

Micobacterias de crecimiento lento:		
<i>Fotocromógenas</i>	<i>Escotocromógenas</i>	<i>No cromógenas</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. avium complex</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. malmoense</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. gordonae</i> *	<i>M. haemophilum</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. flavescens</i> *	<i>M. ulcerans</i>
Micobacterias de crecimiento rápido:		
<i>M. marinum</i>	<i>M. thermoresistible</i> *	<i>M. fortuitum</i>

(* Generalmente saprófitas)

Las micobacterias no tuberculosas están ampliamente distribuidas en la naturaleza y por ello fácilmente aislables en éstos productos (suelo, agua, etc.) con distintas variaciones según la zona geográfica. Se asume que dada la baja patogenicidad de éstas micobacterias se requiere alguna inmunodeficiencia para el establecimiento de la enfermedad. También la frecuencia de casos producidos por éstas micobacterias, incluso el predominio de una u otra, depende de las distintas zonas geográficas. Así en Norteamérica representaron 1/3 de todas las micobacterias patógenas en 1980, suponiendo únicamente un 3% de casos en nuestro medio en 1982. (7, 12, 13)

De las micobacterias que figuran en la tabla 1, las más frecuentemente encontradas en nuestro medio son:

M. kansasii: Principalmente en procesos pulmonares.

M. marinum: Implicado en granulomas y lesiones cutáneas, por contacto con agua contaminada de piscinas, ríos, piscifactorías, acuarios.

M. scrofulaceum: Causante de adenitis cervical en niños, aunque no es infrecuente su aislamiento como saprófito en muestras de esputo.

M. gordonae: Es la micobacteria más frecuentemente aislada en el laboratorio como contaminante, encontrándose en el agua, tuberías y sobre todo en las gomas de los grifos del laboratorio.

M. avium-intracellulare: Es la causa más frecuente de enfermedad pulmonar, linfática y diseminada producida por micobacterias no tuberculosas en humanos. Mediante el serotipado pueden diferenciarse ambas especies, implicándose con mayor frecuencia *M. Intracellulare* en patología humana y *M. avium* en aves.

M. ulcerans: Productora de úlceras cutáneas, generalmente en zonas tropicales africanas. (7, 12)

1.3. CLÍNICA

1.3.1. Tuberculosis primaria o primoinfección.

La transmisión del bacilo tuberculoso es exclusivamente respiratoria, mediante la inhalación de bacilos vehiculizados en gotitas excretadas al hablar, con la tos etc., cuando el bacilo tuberculoso alcanza los bronquiolos o alvéolos, la mayoría se localiza en los dos tercios inferiores de los pulmones, donde la ventilación es mejor y por tanto más factible que se depositen las gotitas infectantes. Posteriormente, en el huésped no inmune, se produce la fagocitosis del bacilo que podrá ser destruido, permanecer viables o multiplicarse ocasionalmente dentro de los macrófagos durante un periodo amplio. El bacilo llega a los ganglios regionales e incluso a la sangre, diseminándose a los restantes órganos, antes de la adquisición de inmunidad específica. Entonces se produce la reacción granulomatosa con necrosis caseosa de la lesión primaria, en los ganglios regionales ("Complejo primario o de Ghon") y en cualquier otro sitio donde se hallan diseminado, descendiendo de forma drástica la cantidad de bacilos. (14,15)

Después, la infección primaria remite, casi siempre mediante resolución, fibrosis y calcificación, comenzando una fase latente en la que persiste la infección sin producir enfermedad incluso toda la vida, aunque puede transformarse en cualquier momento en enfermedad activa. La evolución a la curación es la regla, apareciendo enfermedad en solo 1 de cada 10 infectados, si bien, en ocasiones las defensas fallan y la infección puede progresar. (16)

1.3.2. Tuberculosis postprimaria o reinfección.

En este caso, no es necesaria una nueva entrada de gérmenes. Lo que suele ocurrir es una reactivación de los bacilos latentes, generalmente por disminución de las defensas. Desde las viejas cicatrices, muchas veces desde los ganglios linfáticos pulmonares, pasan vía sanguínea a los vértices pulmonares que poseen una mayor presión parcial de oxígeno. (14, 15, 17)

1.3.3. Tuberculosis pulmonar.

La presentación clínica más frecuente es la pulmonar bien como consecuencia de la primoinfección, bien por reactivación endógena de una lesión latente tras un periodo mas o menos largo. Un ganglio hiliar caseoso puede licuarse y vaciar su contenido dentro de un bronquio produciéndose una neumonía lobar. También puede producirse una diseminación masiva hematogena produciéndose una tuberculosis miliar. (14, 15)

1.3.4. Tuberculosis extrapulmonar.

Puede existir infección tuberculosa en otros órganos, al llegar los bacilos durante la bacilemia silenciosa producida en la primoinfección.

1.3.4.1. *Tuberculosis pleuropericárdica.*

La pleura y el pericardio se pueden afectar por vía hematógena o por contacto directo con lesiones pulmonares o ganglios mediastínicos, produciéndose una importante reacción inflamatoria con formación de considerable exudado que se evidencia como derrame. Aunque puede desarrollarse en cualquier etapa de la enfermedad, es más común a los pocos meses de la primoinfección y en particular en adultos jóvenes (15-35 años). (14)

El diagnóstico con frecuencia ha de ser clínico o anatomopatológico, pues el cultivo del líquido pleural suele ser positivo solo en el 20-25% de los casos, aunque el cultivo del material de biopsia tiene un buen rendimiento diagnóstico. (7, 18, 19)

La afectación pleural por tuberculosis es relativamente frecuente, su presentación está ligada a la endemia de TBC de cada país. Así mientras en zonas con baja incidencia de TBC, se produce en un 0,92% de los derrames pleurales estudiados (20,21) en zonas donde esta enfermedad es más frecuente, como en España, llega a ser la causa más frecuente de enfermedad pleural en ausencia de enfermedad pulmonar demostrable, alcanzando el 10% de todos los derrames pleurales y apareciendo hasta en el 23,3% de las TBC estudiadas. (22)

1.3.4.2. *Tuberculosis ganglionar.*

La linfadenitis tuberculosa es más frecuente en el adulto joven, Los ganglios afectados con mayor frecuencia son los cervicales anteriores y posteriores y los supraclaviculares. Los síntomas locales son dolor e inflamación, haciéndose en ocasiones confluentes, generalmente con escasos síntomas sistémicos y en pocas ocasiones con drenaje espontaneo del material caseoso. (23)

El agente causal puede ser ocasionalmente el *M. scrofulaceum*, *M. kansasii* o *M. avium-intracellulare* por lo que el cultivo del aspirado ganglionar es fundamental en esta forma de tuberculosis. (14)

En los pacientes con infección por VIH es una de las formas de tuberculosis extrapulmonar más frecuente, planteando difícil diagnóstico diferencial con linfomas, sarcoma de Kaposi y la linfadenopatía generalizada persistente. (24)

1.3.4.3. *Tuberculosis genitourinaria.*

Después de la localización en vértices pulmonares, los riñones son el lugar más común de aparición tardía de infección tuberculosa circunscrita, siendo el mecanismo de implantación la diseminación hematógena en la pri-

mo infección, permaneciendo acantonados en la cortical del riñón. Al reactivarse estos focos se produce un área de inflamación seguida de caseificación y liquefacción con salida del material purulento al sistema colector, uréter y vejiga, pudiendo en el hombre alcanzar el aparato genital (vesículas seminales, próstata y epidídimo). (14)

Sin embargo la afectación genital en la mujer es generalmente por vía hematógena directamente a la trompa de falopio, zona muy vascularizada, pudiendo propagarse de allí hacia útero e incluso a peritoneo. (14)

1.3.4.4. *Tuberculosis osteoarticular.*

La diseminación hematógena, fundamentalmente a los huesos largos y vértebras, es más frecuente cuando la infección se produce en la niñez, debido a la elevada PO₂ coexistente con la vascularización en las placas epifisarias durante el crecimiento. La enfermedad suele aparecer en los 3 años siguientes a la primoinfección aunque no son infrecuentes las reactivaciones endógenas tardías, a veces por traumatismos. (14)

La infección puede extenderse a tejidos blandos contiguos produciéndose abscesos fríos, o bien producirse la infección ósea por propagación por contiguidad de focos ganglionares o pulmonares, sobre todo en los casos de espondilitis tuberculosa (enfermedad de Pott). (14)

1.3.4.5. *Tuberculosis digestiva.*

La afectación digestiva se produce generalmente por deglución reiterada de bacilos procedentes de un foco pulmonar, siendo la localización más frecuente, la región ileocecal. La clínica puede ser indistinguible de la enfermedad de Crohn. (14)

La afectación peritoneal tiene diversas posibles puertas de entrada: diseminación a través de la pared del intestino infectado, desde un ganglio mesentérico, de trompa de falopio y por vía hematógena. (14)

1.3.4.6. *Tuberculosis del sistema nervioso central.*

La tuberculosis puede afectar las meninges, como parte de una tuberculosis miliar o por extensión de un foco cerebral, procedente a su vez de un foco hematógeno; sobre todo en el primer año tras la infección. El tratamiento es efectivo si se administra tempranamente, pudiendo quedar daño cerebral irreversible o tener una evolución fatal si éste se demora. (14)

1.3.4.7. *Tuberculosis miliar.*

Cuando un foco caseoso líquido vacía su contenido en una vena, se produce una diseminación masiva de bacilos y si fallan los mecanismos de defensa, se producen pequeños granulomas en todos los órganos que inevitablemente llevan a la muerte sin un tratamiento específico. (14)

Las lesiones comúnmente se localizan en hígado, bazo, médula ósea y meninges así como pulmón con su típico aspecto “miliar” en radiología. (14)

La tuberculosis miliar puede producirse inmediatamente tras la primoinfección o lo que es más frecuente tras largos periodos de latencia. En la actualidad se afectan los pacientes mayores de 60 años, con enfermedades subyacentes y los pacientes con infección por VIH. (25, 26)

1.4. EPIDEMIOLOGÍA.

1.4.1. Cadena epidemiológica.

La enfermedad tuberculosa tiene como fuente de infección a la persona infectada cuando desarrolla la enfermedad y se hace bacilífera. La transmisión es exclusivamente por vía aérea, de persona a persona, al excretarse bacilos en gotitas con la tos, el estornudo y al hablar y ser inhaladas alcanzando las menores de 10 μ los bronquiolos y alvéolos, escapando de la protección mucociliar. El paciente tuberculoso puede transmitir la enfermedad antes de ser tratado o en las dos primeras semanas de tratamiento y sobre todo aquellos que son tratados de forma incorrecta. (14, 27)

Otro reservorio de interés epidemiológico lo constituye el ganado bovino, mediante la transmisión digestiva de *M. bovis* procedente de la leche infectada no higienizada. Actualmente, esta fuente es prácticamente inexistente, gracias a la pasteurización de la leche y a los programas de erradicación de la tuberculosis bovina. (14)

Para la tuberculosis, la dinámica de la enfermedad se comprende mejor observando la patogénesis como un proceso en dos fases: primera la adquisición de la infección y la segunda el desarrollo de la enfermedad, siendo diferentes los factores de riesgo para cada fase. (28)

La susceptibilidad de padecer la enfermedad es universal, aunque es más frecuente en el sexo masculino, lo cual se puede relacionar con determinados factores de riesgo que a su vez son más frecuentes en los varones como son el alcoholismo, determinadas condiciones de trabajo, consumo de drogas, etc. (29) En relación a la edad, la susceptibilidad es mayor en los primeros años de vida, en jóvenes y en ancianos. (14, 30)

La raza también se ha relacionado con una mayor o menor susceptibilidad frente a la infección tuberculosa: los caucásicos y mongoles tienen una resistencia natural que hace que la infección no progrese tan fácilmente como en los individuos de raza negra, indios americanos o esquimales. Esta diferencia parece relacionarse con que éste último grupo no conocía la infección tuberculosa hasta que contactaron con los Europeos (o al menos no con toda su virulencia). (1,28) También parece existir una relación con el sis-

tema mayor de histocompatibilidad, observándose una mayor frecuencia en individuos de raza negra con antígeno HLA BW15. (17)

1.4.2. Infección y enfermedad.

1.4.2.1. La prueba de la tuberculina

La intradermorreacción de Mantoux es el único método aceptado para el diagnóstico de infección tuberculosa. Esta prueba se lleva a cabo en España mediante la administración de 0,1 ml del derivado purificado del antígeno proteico tuberculínico (PPD) que contiene 2 unidades internacionales (UI) de PPD RT-23 con Tween-80, el equivalente a la dosis estándar de 5 UT (unidades tuberculínicas) de la dosis de 0,1 μ gr/0,1 ml de PPD-S (lote adoptado como patrón de referencia internacional por la OMS en 1951).(10,31) La inyección, ha de ser intradérmica y debe producir una pápula fácilmente detectable al ser inoculada. (32,33)

La base de la lectura la constituye la induración palpable, midiendo el diámetro transversal al eje mayor del antebrazo. La lectura se realiza a las 72 horas y se registra en milímetros.

Para el diagnóstico de infección se considera positiva en España una induración mayor o igual a 5 mm, salvo en los vacunados con BCG donde la induración ha de ser mayor de 14 mm. (10,25) Sin embargo cada país debe elegir su propio punto de separación según su situación epidemiológica, por ejemplo en EEUU el punto de corte se sitúa en los 10 mm. (32)

Pueden existir resultados tanto falsos positivos como negativos. La capacidad de respuesta a la tuberculina no permanece estable toda la vida, sino que se debilita, por lo que ante una respuesta negativa habría que repetir la prueba transcurrida una semana; si el sujeto realmente había adquirido la hipersensibilidad tuberculínica, se producirá una reacción positiva (EFECTO BOOSTER) y no se considerará una conversión tuberculínica. (31, 34)

Se considera enfermedad, cuando ya existe clínica de tuberculosis y se aísla la micobacteria en los cultivos o se evidencian granulomas con necrosis caseosa en los estudios histo-patológicos.

1.4.2.2. Factores que modifican el riesgo de infección (25,28,35)

1.4.2.2.1. Contagiosidad del foco:

Los pacientes con frotis positivos son los que más infección provocan en sus contactos, sobre todo en los menores de 15 años.

1.4.2.2.2. Intimidad del contacto y su duración en el tiempo:

En los contactos domiciliarios y/o próximos, aproximadamente el 12% puede desarrollar enfermedad activa, aunque el porcentaje desciende al

0,5% si el frotis del caso índice es negativo. Sin embargo en los contactos esporádicos el riesgo es del 0,3%. (36)

En Europa, cada enfermo bacilífero infecta a unos 5-10 sujetos / año, de los cuales el 5 - 10% desarrollan la enfermedad (37, 38).

1.4.2.2.3. *Quimioterapia recibida:*

A las dos semanas de tratamiento queda extinguido el riesgo de contagio, aunque el enfermo puede seguir un tiempo eliminando bacilos.

1.4.2.2.4. *Tiempo de vivienda y nivel socioeconómico:*

Este factor está en relación con el hacinamiento, más que con la alimentación o ingresos económicos, por tanto las personas que viven en instituciones cerradas (residencias de ancianos, centros penitenciarios, cuarteles, colegios, etc.) tienen mayor riesgo de contagio. (28)

1.4.2.2.5. *Edad y sexo del expuesto:*

El riesgo de infección tuberculosa, no parece variar de forma importante con la edad, aunque es mayor en adolescentes y adultos jóvenes. (39)

Existe una pequeña diferencia entre sexos durante la infancia aunque aumenta mucho a favor de los hombres en edades mayores, siendo esta diferencia más ostensible en las zonas de mayor prevalencia de la enfermedad. (28)

1.4.2.3. ***Factores que modifican el riesgo de enfermedad (28,35,38)***

1.4.2.3.1. *Tiempo de exposición:*

Cuando el bacilo tuberculoso infecta a un sujeto, en pocas semanas (entre 2 y 8) presentará un viraje tuberculínico y durante el primer año tendrá la máxima probabilidad de presentar clínica (enfermedad) tuberculosa por infección exógena, apareciendo el 80% de los casos en los dos primeros años tras la infección. En el periodo inmediato postprimario se multiplica por tres el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa, por ello los contactos de enfermos están sometidos a un riesgo especialmente elevado. (8)

Es más frecuente, sin embargo, que el sujeto presente una reactivación endógena al cabo de los años, siendo esta la causa principal del mantenimiento de la endemia en los países desarrollados.

1.4.2.3.2. *Intensidad de reacción tuberculínica inicial:*

La intensidad de la reacción tuberculínica que sigue a la infección tuberculosa, relacionada con la dosis de bacilos recibida y con la reactividad orgánica, condiciona en alto grado el riesgo de desarrollar enfermedad. (28)

Si la reacción tuberculínica es mayor de 15mm se multiplica por cinco el riesgo de enfermedad, no siendo esto valorable en ancianos, en individuos con lesiones fibróticas antiguas y transcurridos 10 años de la infección. (35)

1.4.2.3.3. *Edad del contagiado:*

El riesgo de desarrollar enfermedad es máximo, tanto en frecuencia como en gravedad, en los cinco primeros años. De los 6 a los 14 años es la época de mayor resistencia al desarrollo de la enfermedad. A partir de los 15 años vuelve a aumentar el riesgo, que alcanza un nuevo pico a los 18 - 24 años, a partir de cuya edad el riesgo permanece estable hasta los 50 años en que se produce una tercera y última elevación del riesgo de enfermar. (28)

1.4.2.3.4. *Efecto "Cohorte de FROST":*

El concepto parte de la correlación entre infección y morbilidad, permite calcular la expectativa de enfermar de cada generación. El riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa en el adulto, depende de las tasas de infección que habría tenido que soportar durante su infancia y juventud (35).

1.4.2.3.5. *Socioeconómico:*

Es poco importante en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Desde el punto de vista epidemiológico lo importante es alcanzar un modo de vida que evite y prevenga el hacinamiento que facilita el riesgo de infección.

1.4.2.3.6. *Sexo y raza:*

Las mujeres tienen mayor posibilidad de desarrollar la enfermedad en los primeros cinco años, invirtiéndose las probabilidades posteriormente.

La raza negra presenta mayor riesgo para desarrollar la enfermedad que la raza blanca, aunque esta afirmación no es aceptada por todos los autores, implicando el factor socioeconómico como causante de esta diferencia. (28)

1.4.2.3.7. *Otros factores:*

Ciertos: Silicosis, gastrectomía, diabetes, infección por VIH. (40, 41, 42)

Probables: Corticoterapia prolongada, hemodiálisis, inmunosupresión, by-pass intestinal por obesidad, malabsorción, neoplasias y hemopatías. (43, 44)

Posibles: Sarcoidosis, embarazo, post-parto, adelgazamiento importante, fumadores importantes, edades extremas, alcoholismo y toxicomanías. (45, 46)

Otros: Personas con tuberculosis previa no tratada o con mantoux positivo y lesiones fibróticas residuales estables en radiología de tórax. (47)

En resumen siguiendo a Comstock (28) los factores de riesgo de la infección son de naturaleza extrínseca, siendo en cambio intrínsecos, los factores de riesgo del paso de infección a enfermedad tuberculosa, aunque esto no es aceptado por otros autores. (48, 49)

1.4.3. Indicadores epidemiológicos.

La onda epidémica de la tuberculosis en los países desarrollados ha demostrado una tendencia regresiva natural, expresada por la onda secular de Gottstein y la onda epidémica de Grigg (50), que describieron tres curvas distintas para la mortalidad, la morbilidad y el número de contactos; cada una de ellas alcanza su punto máximo 50-100 años después de la anterior, la epidemia empieza a declinar cuando con esputos positivos no produce como media, por lo menos, un nuevo caso contagioso (26, 51).

1.4.3.1. Estadísticas de Mortalidad

La tasa de mortalidad se obtiene mediante el número de defunciones por tuberculosis, por 100.000 habitantes y año. Es el indicador de salud de carácter negativo más utilizado, gracias a la disponibilidad de los certificados de defunción, aunque se considera que desde el uso de la quimioterapia antituberculosa, éste no es un parámetro epidemiológico válido de tuberculosis. En los países desarrollados la mortalidad por tuberculosis es inferior a 2 por 100.000 habitantes, en España la tasa alcanza los 3 por 100.000 habitantes. (50,52)

La **Letalidad**, porcentaje de muertes sobre enfermos, ha mejorado en los menores de 54 años e incluso entre los 55 -74 años, pero ha permanecido constante en los mayores de 75 años, en quienes se han duplicado las notificaciones desde el 5 al 10%. En conjunto, la letalidad global en los ancianos no ha mejorado en Europa, lo que plantea la duda de si los ancianos mueren por tuberculosis o enferman de tuberculosis porque mueren, es decir que la mayoría mueren con su tuberculosis o por sus secuelas pero no por el proceso en sí. (50,53)

La letalidad actual en España se cifra entre el 2,9 y el 7,7%, aunque la debida sólo a tuberculosis es del 1%. (52)

1.4.3.2. Estadísticas de Morbilidad

La tasa de morbilidad es el número de enfermos de esa determinada enfermedad por cada 100.000 habitantes y por año, pero dado que la enfermedad no concluye durante una anualidad, se hace imprescindible distinguir entre:

Incidencia: Número de casos nuevos anuales por 100.000 habitantes expuestos (libres de enfermedad al inicio del año) y por año.

Prevalencia: Número de enfermos en un determinado periodo, por 100.000 habitantes.

1.4.3.3. *Incidencia anual de infección (IAI)*

La infección tuberculosa, parámetro incorporado en la moderna epidemiología, constituye el índice más representativo de la tuberculosis en la comunidad, puesto que refleja el pasado y presente, o sea la existencia de fuentes transmisoras y además pronostica el futuro, al revelar la hipoteca de infectados que aún debe pagar la sociedad.

Se refiere al porcentaje de nuevos infectados anualmente a una determinada edad. Este índice, que constituye una medida dinámica, expresa los convertidores o virajes a la tuberculina y representa, desde un punto de vista epidemiológico, una medida bastante exacta de la evolución de la tuberculosis en la comunidad. Se calcula mediante repetidas reacciones tuberculínicas sobre un mismo grupo de edad, expresando el porcentaje de individuos que experimenta un viraje tuberculínico en el momento del segundo test efectuado al cabo de un año del primero, el cual resultó negativo. Suele realizarse en niños. En Europa de 0,03 a 0,5. (25)

Dada la dificultad de testar una cohorte dos años seguidos, el índice más usado es el riesgo anual de infección.

1.4.3.4. *Riesgo anual de infección (RAI)*

Este índice propugnado por la Tuberculosis Surveillance Research Unit (T.S.R.U.) se refiere al porcentaje de la población que será infectada o reinfectada durante un año y su declive anual. Se le consideró como el mejor indicador en la evaluación de la situación y tendencia evolutiva de la TBC, tanto en países desarrollados como en desarrollo. Expresa la fuerza de ataque de la tuberculosis en la comunidad (54). Sin embargo, el significado de la infección está supervalorado por la existencia de infección por micobacterias no tuberculosas y se invalida por la vacunación con BCG.

Su cálculo se realiza a partir de los datos de prevalencia de infección a una determinada edad, en distintos años, mediante las tablas de Styblo et al (55) o bien testando a un mismo grupo de sujetos en el intervalo de un año y obteniendo el porcentaje de virajes durante éste periodo. (54)

El cálculo del RAI a partir de la prevalencia de infección, también puede realizarse mediante la fórmula (56, 57):

$$\text{RAI} = 1 - (1 - p) \frac{1}{A}$$

p=prevalencia de infección,
A=promedio de edad de cálculo de prevalencia).

En los países industrializados el RAI es inferior al 0,1 -0,01% con declives superiores al 10% anual, mientras que en los países en desarrollo es del orden del 2 - 5% y su declive muy lento en torno al 4-5% (el resultante

de la mejora de las condiciones socioeconómicas y del aislamiento de enfermos). (50, 52, 58)

Su interés radica en la correlación establecida entre el RAI y la incidencia de bacilíferos, de meningitis tuberculosa en niños menores de 5 años y los niveles de infección a los 15 y 30 años. (59,11,60) Así, se estima la incidencia de tuberculosis en un país de 50-60 casos/año, con baciloscopias positivas por cada 1% de su RAI y por cada caso con baciloscopia positiva, hay 0,6 casos respiratorios con baciloscopia negativa. (60)

1.4.4. Indicadores epidemiológicos de España

1.4.4.1. Tasas de Mortalidad

No es un parámetro epidemiológico válido de tuberculosis, ya que en general el enfermo muere con su tuberculosis o por sus secuelas y no por el proceso en sí. No obstante la tasa en España es de 3/10^e, siendo una de las más elevadas de la comunidad Europea y del mundo occidental. La letalidad es de 2,9-7,7%, aunque desglosando sólo las muertes debidas a tuberculosis alcanza únicamente el 1%. (52)

Los exámenes autópsicos efectuados en nuestro país revelan elevados tantos por ciento de tuberculosis activa de diagnósticos postmortem, con promedios del 2'5% y del 1'4% solo comparables a los de Yugoslavia. No obstante, no parece existir incremento de la tuberculosis en las autopsias entre 1971 y 1985. (53)

1.4.4.2. Enfermedades de declaración obligatoria

La tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria; sin embargo las estadísticas no son suficientemente fiables. De acuerdo con las tasas elaboradas por la OMS referidas a 1976-1977, España sería un país de "baja incidencia" y con estadísticas "no fiables" al haber declarado una tasa inferior a 10/10^e, cuando la tasa de mortalidad era de 6-10/10^e. (61)

El Boletín Epidemiológico Semanal (BES) recoge los casos notificados de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) al Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Sanidad y Consumo. Es el único de cobertura nacional que recopila los datos de toda España, pues existen boletines similares en el ámbito de cada comunidad autónoma (doce de ellas tienen legislación específica y consideran la declaración nominal de forma simultánea). Sin embargo, a este boletín se declaran los casos de sospecha de tuberculosis, en muchos casos (incluso hasta el 50%) sin confirmación posterior, y no se aportan datos de edad, sexo, zona de residencia, frotis, etc., limitándose a la declaración numérica de casos de TBC respiratoria sin dejar claro que se incluye en las respiratorias (pulmonar estricta, pleural, etc.) y sin declarar los extrapulmonares. (31, 10, 62)

España es prácticamente la única nación cuya incidencia no se relaciona en la encuesta de la Unión Internacional contra la tuberculosis en la región Europea tanto en 1983 como en 1988. (37, 63)

En los últimos años, fruto de una discreta campaña, ha aumentado el número de declaraciones, pero los datos siguen siendo confusos; hasta 1986 se produce un aumento de declaraciones que no se corresponde con un aumento de la incidencia, por ser España el único país de la Comunidad Europea cuya tendencia estuvo en aumento. Para mayor confusión, a nivel nacional la tuberculosis desciende desde 1986 a 1989. (62)

La notificación adecuada de todos los casos de tuberculosis, constituye un requisito esencial para conocer la incidencia, situación y tendencia del problema en un país, por lo que el consenso nacional para el control de la tuberculosis recomienda la declaración nominal individualizada que incluya la siguiente información:

- Datos de filiación del paciente (incluyendo país de origen en extranjeros)
- Identificación del centro y médico declarante.
- Datos sobre la enfermedad: localización, estudios bacteriológicos / histológicos y formas terapéuticas (inicial, recaída.).

La información suministrada por las notificaciones se debe difundir con la mayor fluidez en las áreas de salud, en los servicios municipales, provinciales y autonómicos de salud y en el servicio de vigilancia epidemiológica del centro Nacional de Epidemiología.

La conferencia recomienda que se publiquen las tasas de incidencia de tuberculosis pulmonar (distinguiendo si ha habido confirmación bacteriológica al examen directo y/o cultivo), de tuberculosis extrapulmonares según la localización, así como las tasas de prevalencia de infección y el RAI, allí donde se hayan determinado.

Además es aconsejable que se presenten los resultados por sexo al menos en los siguientes grupos de edad: <1año, 1-4, 5-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 y 75 o más años. (10,64) Pues la distribución por grupos de edad constituye un índice indirecto de la situación sanitaria, ya que la disminución gradual del número de casos en una población viene acompañada de un aumento de la media de edad de los casos. (65)

1.4.4.3. Sistema de información microbiológico (SIM)

Otro de los sistemas de recogida de información es el Boletín Microbiológico Semanal (BMS) que contiene la información del Subsistema de Información Microbiológica (SIM). Si bien pretende una recogida más exhaustiva de datos de cada caso, (edad, sexo, municipio de residencia, otras

enfermedades asociadas, localización exacta del proceso, frotis, etc.) la recogida no es exacta, ya que admite diagnósticos tan imprecisos como síndrome febril, empiema, absceso, etc. (52, 62, 66)

Falla al funcionar mediante la participación VOLUNTARIA de los laboratorios de microbiología, por lo que no tiene una cobertura total y además la declaración es inconstante y deficiente, existiendo por ejemplo un 98,7% de diagnóstico “desconocido”, con unas oscilaciones aún más marcadas que las enfermedades de declaración obligatoria, al margen de que solo notifica los casos confirmados microbiológicamente. No obstante, del análisis comparativo de los datos aportados, como la distribución por edades y las localizaciones de los procesos, se obtiene una idea de cual es la situación epidemiológica. (52, 66)

1.4.4.4. *Encuestas de morbilidad hospitalaria (EMH)*

Este indicador de morbilidad tampoco nos da una idea exacta de la prevalencia de la enfermedad ya que no se controlan los pacientes que a lo largo de un año ingresan dos o más veces por tuberculosis. Confirma este hecho el que desde 1975 hasta los últimos datos publicados correspondientes a 1987, las altas hospitalarias por tuberculosis pulmonar superan ampliamente los casos notificados. (67)

Además, si solo se contabilizan las altas hospitalarias hay un porcentaje importante de casos que no se notifican, los diagnosticados y tratados ambulatoriamente. Aunque por otra parte, los datos de edad etc. como en el caso del SIM dan una información muy valiosa. (52)

1.4.4.5. *El consumo de fármacos antituberculosos*

Se ha intentado estimar el número real de enfermos existentes mediante el consumo de fármacos específicos, que nos da unos resultados que oscilan entre 47 y 60 por 100.000 habitantes, (68) que correspondería a la tasa de prevalencia (número total de enfermos) y no a los nuevos casos anuales. Cantabria, Palencia y la Coruña según el consumo de estos medicamentos serían las provincias más afectadas por esta enfermedad.

1.4.4.6. *Estadísticas basadas en los infectados*

En España, se ha podido comprobar que hasta el presente no existen interferencias significativas provocadas por la sensibilización inespecífica de micobacterias no tuberculosas, pero si por la vacunación masiva con BCG que ha impedido valorar la infección real hasta fechas recientes. (69)

Las vacunaciones efectuadas entre octubre de 1965 hasta junio de 1985 fueron 14.376.259 de las que 4.969.882 se aplicaron a recién nacidos. Provocaron una sobreestimación de la infección, con unos valores de RAI en torno al 1,7% que nos situaba en los años 1974 -1979 dentro de los países en vías de desarrollo. (26)

1.5. CLASIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS.

1.5.1. Según infección / enfermedad

Existe una clasificación de la A.T.S., basada en estos conceptos, que proporcionan un esquema práctico de diagnóstico y tratamiento, así como la toma de decisiones sobre aspectos de salud pública para todos los individuos, en los que el diagnóstico de tuberculosis es conveniente. (70)

CLASE 0. No exposición a la tuberculosis y por tanto no hay infección. Reacción a la prueba de la tuberculina negativa.

CLASE 1. Ha habido exposición pero no hay infección. Reacción a la prueba de la tuberculina negativa.

CLASE 2. Ha habido exposición e infección, la prueba de la tuberculina es positiva.

CLASE 3. Tuberculosis infección y enfermedad, reacción significativa a la prueba de la tuberculina.

CLASE 4. Antecedentes de tuberculosis, pero sin enfermedad actual.

CLASE 5. Sospecha de tuberculosis (pendiente de diagnóstico).

1.5.2. Según el grado de certidumbre diagnóstica

Todo caso de tuberculosis puede clasificarse como:

Diagnóstico de Certeza: se requiere un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, en la práctica, en los casos iniciales puede considerarse como diagnóstico una baciloscopia positiva acompañado de clínica o radiología sugestivas de tuberculosis. El consenso nacional recomienda se hagan todos los esfuerzos para confirmar bacteriológicamente todas las formas de tuberculosis. (10)

Diagnóstico de probabilidad: se basa en la concurrencia de criterios clínicos, radiológicos y anatómo-patológicos suficientes.

Diagnóstico en pediatría: Estos casos deben considerarse como una situación especial. La investigación de la presencia de *M. tuberculosis* debe hacerse en todos los casos, sin embargo, dada la escasez de bacilos en los especímenes habitualmente disponibles, el diagnóstico podrá establecerse cuando concurren criterios clínicos, radiológicos, anatómo-patológicos y epidemiológicos suficientes, en presencia de una reacción tuberculínica positiva, y teniendo en cuenta las situaciones inmunológicas que pueden alterar dicha prueba. (10)

1.5.3. Según condicionantes terapéuticos

Antes de instaurar un tratamiento, todo caso de tuberculosis debe ser clasificado en uno de estos grupos:

Inicial. Si nunca ha recibido tratamiento o lo ha realizado de forma correcta durante menos de un mes.

Abandono. Si ha interrumpido todo el tratamiento por un periodo de tiempo superior a un mes.

Recaída. Si aparecen por lo menos dos cultivos positivos con número creciente de colonias en un paciente dado de alta por curación.

Resistente. Formado por los fracasos terapéuticos y los enfermos crónicos.

El *fracaso terapéutico* se diagnostica cuando se mantienen cultivos consecutivos positivos hasta el cuarto mes de tratamiento sin descenso significativo del número de colonias o, cuando después de dos cultivos negativos consecutivos, reaparecen dos nuevos cultivos positivos consecutivos en número creciente de colonias (el llamado descenso y ascenso de la población bacilar). El fracaso se acompaña de resistencia bacteriana secundaria por lo que nunca se añadirá un nuevo fármaco a la pauta establecida pues supone un riesgo de monoterapia encubierta. (10)

Un *enfermo crónico* es aquel en quien se obtienen cultivos positivos a lo largo de dos años consecutivos, habiendo realizado varios tratamientos presentando resistencia a diferentes fármacos. (10)

1.6. TRATAMIENTO.

Con el descubrimiento de los primeros antibióticos se abrió un periodo revolucionario en el tratamiento de la tuberculosis al poder actuar directamente sobre el microorganismo responsable e impedir su desarrollo.

En 1915 Waksman descubrió el primer antibiótico eficaz frente a *Micobacterium tuberculosis*, la Estreptomicina (SM), comenzándose a utilizar en 1946. Posteriormente se apreció que, tras un periodo inicial de mejoría de dos o tres meses, recaían alrededor de un 50% de los enfermos; Se comprobó que esto se debía a la resistencia de algunos bacilos a la acción de la estreptomicina, dando lugar a una secundaria proliferación de cepas resistentes. (31)

El ácido Para-amino-salicílico (PAS) se descubre por J. Lehmann en Marzo de 1944, publicándose en Enero de 1946 los resultados de su utilización, con éxito, en 20 pacientes. Posteriormente se comprobó que asociado con la Estreptomicina se retrasaban o impedían la aparición de resistencias. (1)

Con la introducción de la Isoniacida (INH) se añadió al arsenal terapéutico un fármaco eficaz, barato, fácil de administrar, y sin efectos secundarios. La hidracida del ácido nicotínico, sintetizada en 1912 se comenzó a utilizar en 1941 con buenos resultados. Aunque también se comprobó la apa-

rición de resistencias al utilizarla sola, por lo que se inició la asociación con Estreptomina y PAS en 1955. (1,30)

Entre 1947 y 1960 se generalizó el uso de tuberculostáticos consiguiéndose una drástica reducción de la mortalidad y morbilidad por tuberculosis así como su incidencia, siendo para ello necesarias pautas de 18 a 24 meses. (31)

La Pirazinamida (PZM) se sintetizó en 1952. Asociada a Isoniacida resultó de gran eficacia aunque de elevada hepatotoxicidad, por lo que se abandonó su uso.

También aparecieron en esta época Etionamida, Cicloserina y Capreomicina, que se consideran de segunda línea por su elevada toxicidad. (1)

En 1966 se inicia el uso de Etambutol (EMB), fármaco bacteriostático, como sustitutivo del PAS cuando éste producía toxicidad. Posteriormente se convirtió en la alternativa a la SM. También entonces se dieron a conocer las Rifamicinas y entre ellas la Rifampicina (RIF), fármaco bactericida, considerado de elección ante la aparición de resistencias, lo que abrió las posibilidades para la pauta de 9 meses. (30)

Desde entonces se han estudiado diversas pautas de administración intentando reducir al máximo el tiempo de tratamiento y sus efectos secundarios. En 1972, los técnicos del British Medical Research Council recuperan para la terapéutica la Pirazinamida, demostrando su utilidad a dosis más bajas y contribuyendo esencialmente a la reducción a 6 meses del tratamiento de la tuberculosis. (1, 6, 30, 31)

1.6.1. Poblaciones bacilares

En 1980 se sedimentan los conocimientos sobre la heterogeneidad de las poblaciones bacilares de las lesiones tuberculosas, definiendo Mitchinson (71) los tipos de poblaciones presentes en las lesiones tuberculosas y posteriormente Grosset (72)

1 - *Gérmenes metabólicamente activos, de crecimiento rápido.* Corresponden a la población mayor de bacilos y se encuentran en multiplicación continua, localizándose en las paredes de las cavernas donde el pH es neutro. Son extracelulares y atacados fundamentalmente por la isoniacida, aunque también por rifampicina y estreptomina. Esta población es la responsable de la contagiosidad y la que interesa eliminar más rápidamente.

2 - *Gérmenes de crecimiento intermitente.* También llamados semi-durmientes. Su número es inferior y se localizan en el caseum y en pH neutro. Están permanentemente en bacteriostasis, presentando accesos ocasionales de actividad metabólica de breve duración (aprox. 1 hora). Son

responsables de las recaídas. La rifampicina es el fármaco más eficaz frente a estos gérmenes por su rapidez de acción.

3 - *Gérmenes de crecimiento lento*. Constituyen una población muy poco numerosa que se localiza intracelularmente, en los macrófagos, donde el pH es ácido. Por ello, son destruidos básicamente por la pirazinamida, pues en éste medio ácido prácticamente no actúan los restantes fármacos.

4 - *Gérmenes totalmente dormidos o quiescentes*. Es una población bacilar metabólicamente inactiva que sólo es atacada por el sistema inmune del organismo. Esta población carece en la práctica de importancia clínica. (7, 30, 31)

1.6.2. Clasificación de los fármacos

El conocimiento de las diferentes poblaciones bacilares permite clasificar los fármacos según su mecanismo de acción:

1.6.2.1. *Fármacos de Primera línea:*

1. Isoniacida y Rifampicina, bactericidas polivalentes, que actúan frente a todas las poblaciones bacilares. De mayor poder la INH, aunque la RMP se pone en marcha más rápidamente, lo que le permite actuar frente a bacilos que crezcan esporádicamente.

2. Estreptomicona, bactericida sólo frente a los bacilos extracelulares de crecimiento rápido de las lesiones abiertas. Actúa sólo en las primeras fases del tratamiento.

3. Pirazinamida, bactericida para las poblaciones intracelulares de crecimiento lento o intermitente. Actúa preferentemente a pH ácidos propios de zonas de inflamación, con anoxia y aumento del CO₂, por lo que tras las 6 a 8 semanas en que desaparece la inflamación, también lo hace la capacidad esterilizante del fármaco.

4. Etambutol, bacteriostático sobre los bacilos intra y extracelulares. Se utiliza fundamentalmente para inhibir el desarrollo de mutantes resistentes. (7, 31)

1.6.2.2. *Fármacos de segunda línea:*

Capreomicina, kanamicina, protionamida, etionamida, cicloserina, PAS, tioacetazona, viomicina y oxitetraciclinas. Todos ellos de escasa eficacia y de uso excepcional. (30, 31)

1.6.2.3. *Fármacos en experimentación:*

Rifabutina, claritromicina y azitromicina frente a *M. avium*; Ampicilina, amoxicilina y ticarcilina asociadas a clavulánico y nuevas quinolonas como ciprofloxacino y sobre todo ofloxacino. (73)

1.6.3. Bases del tratamiento

El tratamiento de la tuberculosis debe seguir unos principios básicos:

1 - *Asociación de varios fármacos a la vez.* Previendo de este modo la aparición de resistencias; cuando una población bacilar alcanza un número determinado de colonias, surgen espontáneamente bacilos resistentes a los diferentes medicamentos antituberculosos.

2 - *Tratamiento prolongado durante varios meses.* Para eliminar así las distintas poblaciones de bacilos y evitar las recidivas. En un principio las pautas debían mantenerse entre 18 y 24 meses. Posteriormente, gracias al efecto bactericida y esterilizante de la RIF, las pautas pudieron acortarse a 9 meses, llegando hasta 6 meses con el redescubrimiento de la PZM. Se debe tener en cuenta que, si no se administra PZM en la primera fase, se prolongará el tratamiento hasta 9 meses, si no se incluye RIF o INH, se mantendrá al menos 12 meses, y si no incluye a ninguno de estos dos fármacos, se mantendrá un mínimo de 18-24 meses.

3 - *Administración de todos los fármacos de forma simultánea y en una sola toma diaria.* Se ha demostrado, que la medicación es más eficaz frente a las poblaciones bacilares de crecimiento lento si se alcanzan picos séricos diarios elevados, frenándose su desarrollo durante periodos más largos de tiempo. Esto es así por la multiplicación lenta del *Mycobacterium tuberculosis* cada 14-24 horas. Una sola dosis de INH consigue inhibir el crecimiento bacteriano durante 4 días, con RIF y EMB dura más de 8 días y con PZM hasta 9 días. Esto permite el uso de pautas intermitentes bisemanales con igual eficacia que las diarias. Se recomienda la utilización de asociaciones medicamentosas integradas, que además favorecen el cumplimiento y evitan las monoterapias. Se recomienda la toma única de todos los fármacos media hora antes del desayuno. (7, 10, 31, 71)

1.6.4. Esquemas terapéuticos

1.6.4.1. Para tratamientos iniciales

Se consideran tuberculosis iniciales, aquellas que no han recibido ningún tipo de terapéutica antibacilar o lo han hecho por menos de un mes.

En las últimas décadas se ha producido un acortamiento espectacular del tiempo de tratamiento, llegando a partir de 1980 al actual régimen estándar de 6 meses, 4 fármacos PZM-INH-RMP y EMB o SM durante un periodo inicial de 2 meses seguido de 4 meses con sólo INH-RIF. Esta pauta fue recomendada como tratamiento para enfermos iniciales por la A.T.S.(74) en 1986 y por la U.I.C.T. en 1987. (75) Con ésta pauta se consigue un aumento del porcentaje de negativizaciones precoces del esputo y reducción del número de recidivas, menor número de resistencias adquiridas, menos efec-

tos secundarios por una exposición más corta, mejor cumplimiento y menor costo. En España, donde la tasa de resistencias primarias no es elevada, no existe justificación para el uso de un cuarto fármaco (EMB o SM) en la fase inicial del tratamiento.(10, 30, 31, 76)

Si no pudiera utilizarse la PZM, debe recomendarse el régimen considerado como estándar por la A.T.S. en 1980, de 9 meses con INH y RIF, añadiendo un tercer fármaco (EMB o SM) en la fase inicial de 2 meses sólo en el caso de que se sospeche la existencia de resistencia a la INH, por lo que en España no estaría indicada su asociación aunque se hace de forma sistemática. (30, 31, 77)

Cuando el fármaco que no puede utilizarse es la INH o RIF, se sustituyen estos por EMB, debiendo durar el tratamiento 12 meses, con el refuerzo de PZ en los 2 meses iniciales. Sin embargo, si el medicamento a descartar es RIF y PZM, se deberá pasar a pautas clásicas de 18-24 meses (7,10,25,30,31,71,75)

1.- INH y EMB 18-24 meses, con refuerzo inicial de 2-3 meses con SM.

2.- INH y PAS 18-24 meses más refuerzo con SM los primeros 2-6 meses.

1.6.4.2. *Tratamiento de las formas extrapulmonares*

En estas formas de tuberculosis no se dispone de los mismos ensayos terapéuticos que para la tuberculosis pulmonar. Durante algún tiempo se pensó que exigían regímenes más prolongados que la forma pulmonar. No obstante, la buena penetrabilidad en las cavidades orgánicas de los actuales fármacos y el menor número de poblaciones bacilares en estas formas de enfermedad, ha llevado a que se acepte, por la mayoría de los autores, idénticos regímenes en duración y pauta que para la forma pulmonar. (7, 30, 31, 78, 79)

1.6.4.3. *Situaciones especiales: Inmunodeprimidos*

En pacientes con diferentes formas de inmunodepresión, incluso en los infectados por el VIH y/o con SIDA, se recomienda prolongar la duración del tratamiento estándar de 6 meses, hasta 9-12 meses y hasta 18 meses cuando exista intolerancia o resistencia a INH o RIF. (10,74,80,81) Algunos abogan por la utilización de 4 fármacos en estos casos, añadiendo preferiblemente SM en la fase inicial, quizá por la mayor prevalencia de cepas resistentes en estos pacientes. (30)

1.6.4.4. *Pautas Intermitentes*

Estas pautas administran los fármacos 2 o 3 veces por semana. Lo que con resultados similares proporciona una menor toxicidad y menor coste, además de permitir la supervisión del seguimiento en pacientes poco cooperadores (alcohólicos, ADVP, etc.). Se recomienda no obstante, iniciar el tratamiento con una fase de administración diaria (1-2 meses), aunque ya

existen trabajos que han demostrado igual eficacia con la administración intermitente desde el inicio. (31)

Existen diversos esquemas terapéuticos como pueden ser:

1.- 2(INH-RIF-PZM) / 4 (INH(2-3)-RIF(2-3)). **UICT.** (31, 75)

2.- 1(INH-RIF-SM o EMB) / 8(INH2-RIF2). **Arkansas.** (7, 31)

1.6.4.5. **Retratamientos**

Se refiere al tratamiento de un enfermo que ya ha sido tratado con anterioridad con fármacos antituberculosos. Esta situación puede darse en los siguientes casos:

1. Recidiva: cuando un nuevo brote de actividad bacteriológica, aparece una vez terminada una pauta de tratamiento. Pueden ser tempranas o tardías, aunque son más frecuentes las que aparecen en los primeros 24 meses tras el tratamiento. Suelen deberse a población bacilar persistente o durmiente, por lo que puede reiniciarse el tratamiento con el mismo esquema terapéutico, no obstante, es aconsejable realizar test de sensibilidad a fármacos y prolongar el tratamiento hasta los 9 meses aunque no existan resistencias. (31, 82)

2. Fracaso terapéutico: Es la aparición de actividad durante el tratamiento, tras una negativización inicial, o cuando los cultivos se mantienen positivos sin descenso del número de colonias hasta el cuarto mes de tratamiento. En estos casos hay que sospechar la existencia de resistencias a fármacos, por lo que debe realizarse una minuciosa y concienzuda historia de fármacos además de los estudios de sensibilidad. (10) El tratamiento deberá iniciarse con una pauta que incluya 3 fármacos que se tenga certeza que nunca haya tomado el enfermo, manteniendo al menos 2 de ellos durante 18-24 meses. Se debe asociar el mayor número de drogas bactericidas y que actúen sobre diferentes dianas del microorganismo. Si se dispone de pocos de estos medicamentos, hay que contar siempre con un aminoglucósido. (31, 82)

3. Abandono del tratamiento: Si al valorar de nuevo al paciente, tuviera baciloscopia o cultivos positivos, debe reiniciarse el mismo esquema terapéutico. Sin embargo, si los cultivos resultan negativos, se puede completar el tratamiento por el tiempo que falte. Si el paciente consulta después de 1 año de abandonado el tratamiento y la bacteriología es negativa será suficiente realizar controles bacteriológicos trimestrales durante 1 año. (10)

4- Otras situaciones microbiológicas:

Escape bacilar: Cultivos positivos de forma esporádica, que pueden aparecer tanto al final del tratamiento como después del mismo.

Microorganismos inviables: Aquellos que se observan a la visión directa pero no crecen en los cultivos, pudiendo aparecer durante o al final del tratamiento. Deben ser confirmados por cultivos negativos reiterados. (10)

1.6.5. Seguimiento del tratamiento

Se practicarán controles bacteriológicos cada mes hasta el 6^º o mientras el paciente tenga expectoración, y después trimestralmente en las pausas de 9 y 12 meses. Cada control irá acompañado de visita clínica que verifique la tolerancia y el cumplimiento. Los controles radiológicos se realizarán al principio y final y los analíticos en las primeras fases o si existen síntomas o factores de riesgo de hepatotoxicidad. (10)

No son precisos controles posteriores salvo en casos de dudoso cumplimiento, evolución bacteriológica irregular o resistencia a INH, así como en los infectados por VIH, en que se prolongará hasta los 12 meses.

Es de vital importancia realizar un control activo y cercano de todos los casos revisándolos a lo largo del tratamiento y asegurándose de que todos ellos cumplimentan la medicación, debiéndose localizar a los que falten a las revisiones.

Una vez terminado el tratamiento serán clasificados en: Curación, fallo terapéutico (fracaso, recidiva o abandono), traslado o muerte. (10, 11)

1.6.6. Resistencia a fármacos antituberculosos

En una colonia, a partir de un cierto número de bacilos, surgen mutantes naturales espontáneos que se comportan como resistentes frente a los diferentes fármacos antibacilares. Se trata de una mutación al azar de causa desconocida, que esta en función del número de bacilos de la colonia, diferente para cada tipo de fármaco (tabla 2).

Tabla 2. Número de bacilos necesarios para aparición de resistencias

<i>Fármacos</i>	<i>Nº de bacilos</i>
Isoniacida	10 ⁵ - 10 ⁶
Rifampicina	10 ⁷ - 10 ⁸
Etambutol	10 ⁶
Estreptomomicina	10 ⁵ - 10 ⁶
Pirazinamida	10 ² - 10 ⁴
PAS	10 ³ - 10 ⁶

Es independiente para los distintos fármacos, por lo que la población necesaria para que aparezcan bacilos resistentes a dos fármacos a la vez viene dada por el producto de sus tasas respectivas de mutación.

Se distinguen dos tipos de resistencias, la primaria, referida a los pacientes que nunca han recibido quimioterapia antituberculosa y la secundaria que aparece en pacientes tratados previamente, generalmente de forma incorrecta: monoterapia, dosis insuficientes, abandono de tratamiento, etc.

Además, la resistencia es cromosómica, definitiva e irreversible, por lo que el uso de medicamentos en monoterapia, tras una primera fase en que se eliminan los bacilos sensibles a dicho fármaco, permite que se seleccionen los bacilos resistentes (en este caso R. secundaria) y en poco tiempo sean la población predominante (Fenómeno de Fall and Rise). Al administrar 2 ó 3 fármacos a la vez la probabilidad de aparición de resistencias secundarias es casi nula pues, para que aparezcan resistentes triples, se precisa una población bacilar cuyo peso y volumen es imposible que pueda alojarse en el cuerpo humano.

Los mecanismos que dan lugar a la aparición de resistencias primarias son muy discutidos por los distintos autores. En 1958 la unión internacional contra la tuberculosis (UICT) proponía que era consecuencia del contagio con bacilos resistentes procedentes de tuberculosos crónicos con resistencia adquirida. Así la incidencia de resistencia primaria estaría en relación con la prevalencia de resistencias secundarias y por tanto consecuencia de malas políticas antituberculosas. (31)

Otros autores rechazan esta teoría, que contrasta con la ausencia de aumento de las tasas de resistencia en algunos países, entre ellos España, y el hecho de que las tasas de incidencia de resistencia primaria y secundaria de los diferentes medicamentos no guarden una proporcionalidad sino que en ocasiones sean incluso inversas. Quizás podría explicarse por la menor o inexistente capacidad infectante de los organismos con resistencia adquirida. (83, 84)

Sin embargo existen otros factores implicados en la aparición de resistencias primarias como el uso de fármacos con resistencias cruzadas, la más destacable la existente entre los aminoglucósidos.

Los factores de riesgo más importantes para sospechar la existencia de resistencias son: la procedencia de países asiáticos o latinoamericanos, pacientes jóvenes, formas cavitarias, alcoholismo, diabetes, pacientes asociales, e infectados por el VIH y/o afectos de SIDA. (25, 30, 31)

1.6.6.1. Método de control de resistencias

El único método de detección de resistencias in vitro, es la prueba de sensibilidad, basada en la inhibición del crecimiento que provocan los dis-

tintos fármacos al añadir estos a los medios de cultivo. Actualmente, el método más utilizado, es el de las proporciones de Canetti, donde la resistencia se mide por un método cuantitativo basado en la concentración y proporción crítica. Se denomina “concentración crítica” a aquella sobre la que se establece el criterio de resistencia y “proporción crítica” a la mínima proporción de colonias que deben desarrollarse sobre el tubo de la concentración crítica para clasificar a la cepa como resistente. (7,31)

Sin embargo hay que tener en cuenta que el comportamiento “in vivo” e “in vitro” de los bacilos es diferente. Así, los antibiogramas pueden ser fiables para INH y RIF, siendo del 85-90% para la SM y aún menor para otros fármacos, destacando la dificultad que presentan ETH y PZN. Por tanto, para éstos fármacos, habrá que darles una importancia relativa y contrastarlas con una historia de contactos y fármacos utilizados. (31)

Además se ha descrito que las cepas resistentes tendrían menor capacidad contagiante e invasiva, aunque pudiera no ser así en pacientes inmunodeprimidos. (86, 87)

1.6.6.2. Resistencia a la isoniacida

La INH es el medicamento que actualmente presenta una mayor resistencia primaria, superando a la SM. (85)

Sin embargo su utilización como quimioprofilaxis no contribuye al aumento de la resistencia a la misma, ni en la comunidad, ni en el individuo que recibe la quimioprofilaxis. Incluso la ATS piensa que puede darse INH para la profilaxis de los contactos de enfermos con reconocida resistencia a dicho fármaco, pensando que quizá los bacilos transmitidos puedan ser la parte sensible de la población bacilar. (74)

Así mismo, hay autores que defienden el uso de la INH en pautas de retratamiento aún con probada resistencia a la misma basándose en que los cultivos con frecuencia son una mezcla de bacilos susceptibles y resistentes. (88) Sin embargo otros piensan que solo actuaría como un elemento tóxico más y deberían agotarse los fármacos disponibles, siendo esta opción más aceptada. (31)

1.6.6.3. Situación de la resistencia primaria en el mundo

Las zonas de mayor incidencia de resistencias corresponden a Asia y Latinoamérica (cifrándolo en un 20-30%), de baja tasa son Canadá, Norteamérica y Europa, siendo las restantes de incidencia media o desconocida. (89) En general se considera que los niveles de resistencia permanecen bajos en los países pobres donde los medicamentos antituberculosos son escasos, siendo elevados en los económicamente intermedios, donde hay suficiente riqueza para proporcionar medicación antituberculosa pero recursos inadecuados para organizar o supervisar el tratamiento. (31)

En **EE.UU.**, el CDC durante 1990 a 1992, investigó algunos brotes de TBC multirresistentes a drogas en hospitales y prisiones en los que en un 90% existía coinfección de TBC y VIH. Se detectó también multirresistencia en sus contactos. (90) Mediante la fagotipificación, estos brotes se han imputado a transmisión por infección tuberculosa reciente, o a reinfección exógena por la inmunodepresión que confiere la infección por VIH, tendiéndose a considerar la aparición de multirresistencias como la tercera epidemia de VIH. (84)

Además de la importancia de la transmisión de estos bacilos multirresistentes, hay que tener en cuenta que la INH y la RIF son de los fármacos más frecuentemente implicados, siendo éstos bactericidas esenciales en el tratamiento de la TBC, lo que obliga a prolongar las pautas hasta 18-24 meses. Esto plantea en ocasiones serias dificultades en el tratamiento, alcanzando cifras de mortalidad a los 2-3 meses postdiagnóstico del 80%. (84, 88)

La importancia epidemiológica del problema se expone claramente al comparar las tasas de resistencia a fármacos en EE.UU. en dos estudios, el primero en 1982-1986 y el otro en 1991. (84, 90) (Tabla 3).

Tabla 3. Tasas de resistencia a fármacos antituberculosos en EE.UU.

AÑOS	Resistencia Primaria			Resistencia Adquirida		
	Total	INH	INH+RIF	Total	INH	INH+RIF
1982-86	9%	5,3%	0,5%	22,8%	19,4%	3%
1991	14,4%		3,3%			6,9%
Nueva York-91	23%	15%	7%	44%		30%

Sin embargo, el aumento de las resistencias y de la tuberculosis en Estados Unidos, estaría condicionado por deficiencias en infraestructura sanitaria, la importante inmigración, la drogadicción y problemas económico-sociales, siendo la infección por VIH solo un factor más a considerar junto con el retraso diagnóstico y las quimioterapias incorrectas, predominando a todos los efectos este último factor. (84)

En **Europa** la situación es diferente. En Inglaterra no existen brotes de multirresistencia a fármacos y se afirma que el VIH no está implicado en el incremento de las notificaciones de tuberculosis y que las resistencias en estos pacientes no difieren de la de los restantes enfermos, siendo la situación similar para el resto de Europa. Esta diferencia con EE.UU. podría deberse al retraso en la epidemia del VIH, a un mejor tratamiento y cumplimiento de los enfermos europeos y a que, la mayor prevalencia de infección tuberculosa remota, del 18-32% en Europa frente al 4-6% de los Estados Unidos, conferiría una inmunidad adquirida que dificultaría la superinfección exógena. (84)

1.6.6.4. Situación en España.

La resistencia primaria, en contra de lo esperado por la existencia de gran número de crónicos bacilíferos con resistencia adquirida y de una mala política antituberculosa, parece que está en franca disminución: del 19,7% en 1970 al 4% en 1989. (50) En general los datos de los diferentes autores coinciden en el descenso progresivo de las resistencias, oscilando globalmente la resistencia primaria entre el 4-11%, la resistencia múltiple se calcula inferior al 1%. Siendo en los pacientes coinfectados por el VIH el porcentaje de casos con resistencia primaria similar al de la población general, del 3,1-13,5% (50, 52, 62, 84, 85, 87, 91-95) Todos coinciden en que se han mantenido estables con tendencia a la baja y la mayoría no encuentran la mencionada mayor resistencia primaria en los pacientes positivos al VIH, siendo globalmente como puede apreciarse los porcentajes muy similares. (52, 85, 91)

España reúne las condiciones más favorables para que surjan brotes de multirresistencias, pues presenta la mayor incidencia anual y acumulada de SIDA de Europa, la mayor coinfección VIH y TBC del mundo desarrollado, además de que, los infectados por el VIH sufren mayor inmunodepresión por corresponder el 70% a drogadictos. (84)

1.7. QUIMIOPROFILAXIS.

La British Thoracic Association define la quimioprofilaxis como “la administración de una o más drogas antituberculosas a un individuo tuberculín negativo o positivo sin clínica, radiografía o bacteriología evidente de enfermedad tuberculosa”. Intenta prevenir la infección de los no infectados (Quimioprofilaxis Primaria) o evitar la enfermedad de los infectados (Quimioprofilaxis secundaria). (58)

El fármaco empleado es la INH. El principio que rige el uso de un solo medicamento se basa en que la cifra de colonias en los recién infectados o en las lesiones fibróticas es inferior a 10^6 /ml y en esa cantidad no se producen mutantes resistentes, bastando con un fármaco para erradicar la población bacilar. (25, 74)

El principal inconveniente de ésta terapia es su hepatotoxicidad, que condicionaría su no indicación o el abandono. Esta relacionada con la edad: casi inexistente en menores de 25 años, inferior al 0,3% en menores de 35 y cercana al 3% a los 64 años. Así, en menores de 35 años, convergen los individuos de mayor riesgo de enfermar y de menor toxicidad. (30)

1.7.1. Quimioprofilaxis primaria

La quimioprofilaxis primaria ha sido aceptada sin reticencias, con buen cumplimiento, debido a la existencia de un riesgo constatable y a que exige un corto periodo de cumplimiento. Dado que, la mayoría de las perso-

nas desconocen su exposición y que el mayor riesgo de infección es previo a la identificación del caso índice, la quimioprofilaxis primaria no es epidemiológicamente un abordaje práctico a la prevención de la tuberculosis. (96,58)

La profilaxis primaria está indicada en niños y jóvenes convivientes íntimos de pacientes bacilíferos. Se realizará durante 2 meses con INH. Si tras éste tiempo, apareciera conversión tuberculínica, tras descartar la enfermedad, se proseguiría la profilaxis hasta completar 6 meses (10); Sólo se ejerce la protección mientras dura su administración. (31)

1.7.2. Quimioprofilaxis secundaria

La quimioprofilaxis secundaria mantiene una discutida relación riesgo/beneficio. Numerosas publicaciones demuestran que logra una reducción del 75-100% de las complicaciones de la infección primaria y de un 40-80% de la tuberculosis de reactivación endógena. (97) Sin embargo el temor a la hepatotoxicidad y el difícil cumplimiento de un tratamiento tan prolongado (en ocasiones mayor que el de los propios enfermos) en pacientes asintomáticos, plantea verdaderas dificultades. (58)

Existen determinados factores de riesgo que predisponen al desarrollo de enfermedad tuberculosa y aconseja la aplicación de quimioprofilaxis secundaria en los pacientes infectados:

1. Personas infectadas recientemente. Con conversión tuberculínica constatada en los últimos 2 años (American Thoracic Society) (32) o 5 años (British Tuberculosis Thoracic Association) (34).

2. Convivientes próximos a enfermos contagiosos (con baciloscopia de esputo positiva).

3. Portadores de lesiones fibróticas con cultivos negativos, sin progresión radiológica en el último año, y que nunca hayan recibido tratamiento.

4. Edades extremas de la vida.

5. VIH (+) con PPD (+) o (-). Este último caso sobre todo en áreas de elevada prevalencia de infección tuberculosa, mayor del 10%. (88,98)

6. Cualquier estado de inmunodepresión.

7. Cualquier otro infectado portador de otros potenciales factores de riesgo (diabetes, silicosis, neoplasias, corticoterapia prolongada, hemopatías, gastrectomizados, tabaquismo...).

8. Todo tuberculín positivo menor de 35 años. (10,36,99)

La profilaxis secundaria se aplica durante 6 meses y una sola vez en la vida de un individuo (ya que su beneficio se mantiene hasta 20 años después de finalizada). Excepto en los portadores de VIH que se prolonga duran-

te 12 meses y se aplica en cada nueva exposición, con independencia de la respuesta a la intradermorreacción de mantoux. El fármaco de elección es la Isoniacida. En pacientes con lesiones fibróticas inactivas también se recomienda una duración de 12 meses. (11) En caso de que esta no pueda usarse se recurrirá a la Rifampicina durante 12 meses, si bien ésta droga no ha sido suficientemente evaluada en cuanto a riesgo/beneficio en su uso preventivo. Deberán realizarse controles mensuales, aunque fueran telefónicos, para asegurar el cumplimiento y descartar intolerancias o toxicidades. (10, 31, 88)

En niños vacunados con BCG que sean contactos de bacilíferos, se realizará profilaxis cualquiera que sea su mantoux. (10)

1.8. CONTROL Y PROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS.

La tuberculosis declina en los países desarrollados, aún en ausencia de medidas de control. Esto es debido a que cada fuente ya no provoca el suficiente número de infectados para asegurar un nuevo enfermo bacilífero. La única medida que ha demostrado capacidad importante para modificar el declive natural de la enfermedad, ha sido la aplicación de la quimioterapia, consiguiendo aumentar el declive anual del riesgo de infección del 4-5% al 12-14% en los países donde se aplica correctamente. En España, el declive hasta fechas recientes se cifra en un 6-7%, siendo difícil valorar con exactitud este dato por la interferencia de la vacunación BCG, sobre todo al comparar ahora prevalencias de infectados en poblaciones libres de vacunación con datos de épocas en los que la vacunación era sistemática. (11, 58)

Sin embargo a pesar de ésta tendencia natural a su declive, continúa siendo un importante problema sanitario en muchos países. Los principales obstáculos para su erradicación son el elevado porcentaje de antiguos infectados, el retraso diagnóstico y la quimioterapia tardía e incorrecta a lo que actualmente se suma el impacto de la epidemia de VIH. (58)

Las medidas de profilaxis más importantes son:

1. Medidas económico-sociales.
2. Detección precoz de los focos transmisores.
3. Protección de los no infectados mediante la vacunación.
4. Evitar la infección y el paso de infección a enfermedad mediante la quimioprofilaxis.
5. Impedir la transmisión del bacilo mediante la esterilización de los bacilíferos con un tratamiento adecuado de instauración lo más precoz posible.

El objetivo es conseguir mejorar la tasa de curación de la tuberculosis en los pacientes en tratamiento (llegando al menos al 85%), y realizar,

una vez logrado el primero, la búsqueda de fuentes transmisoras, sobre todo aquellos con baciloscopia positiva. (11, 58)

1.8.1. Medidas economico-sociales

Se considera que en los países desarrollados dichas medidas ya alcanzaron su punto crítico a partir del que no hay ulterior mejoría en los años 60 o antes, hecho comprobado por la no existencia de diferencias en las prevalencias de infección entre los escolares de colegios públicos y privados. (26, 58)

Sin embargo Gil et al, no encontrando diferencias según el tipo de colegio si encuentran diferencias estadística y epidemiológicamente significativas en la prevalencia de infección según la clase social a la que pertenecen, siendo la infección tuberculosa dos veces más frecuente en las clases sociales bajas en los niños de 13 años, hecho que no se mantiene para el grupo de 6 años. Teniendo que considerar que todavía persisten diferencias socioeconómicas que modifican el riesgo de infección sobre las que cabría actuación. (100)

1.8.2. Detección y diagnóstico de casos de enfermedad tuberculosa

Su objetivo es interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad e identificar las fuentes de infección (bacilíferos) con el objeto de que puedan ser esterilizados mediante quimioterapia lo antes posible, de acuerdo con los siguientes criterios de prioridad.

1.8.2.1. *Búsqueda de casos*

1.8.2.1.1. *Búsqueda pasiva de casos*

Pacientes con síntomas respiratorios no justificados de más de tres semanas de duración, aunque algunos autores como Camionero, (11) recomiendan no establecer límite de tiempo para evitar demoras diagnósticas. Corresponde a la Atención Primaria encauzar esta importante fuente de diagnóstico. Debe llegar a proporcionar el 85-90% de casos de enfermos tuberculosos en los países desarrollados y al menos el 60-65% en los países subdesarrollados. (10, 58)

Sin embargo el retraso diagnóstico en éste caso resulta inevitable. En los países más avanzados, es decir en la mejor de las situaciones, es de 2 meses en el 50% de los casos, 4 meses en el 25% y 6 meses en el 10%, llegando incluso al diagnóstico de tuberculosis diseminada en muchos casos a través de la necropsia. (58)

1.8.2.1.2. *Búsqueda activa de casos*

Se recomienda la búsqueda activa de casos en los llamados grupos de alto riesgo, que se han definido como aquellos en los que la tasa de inci-

dencia anual de todas las formas de tuberculosis es superior a 100 por 100.000 habitantes y año (11) y son:

1. Convivientes de enfermos tuberculosos.
2. Individuos positivos al VIH y enfermos de SIDA.
3. Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).
4. Pacientes afectos de silicosis.
5. Inmigrantes recientes, procedentes de países con alta endemia de tuberculosis.
6. Sectores de la población con un alto riesgo social.
7. Residentes en instituciones cerradas.
8. Sujetos en situaciones clínicas especiales.
9. Grupos de alto riesgo identificados en cada comunidad.

No se recomienda la búsqueda activa de casos en la población general, salvo en dos situaciones especiales:

1. Personas que por su profesión, constituyen un riesgo especial para los demás al contraer la tuberculosis: personal sanitario, enseñanza, etc.
2. Reactores positivos a la tuberculina, descubiertos mediante inspecciones tuberculínicas de investigación epidemiológica. Las prospecciones tuberculínicas indiscriminadas y de forma periódica de la población escolar, se consideran necesarias, mientras el porcentaje de niños infectados a los 14 años sea superior al 1%, ya que expresa que la tuberculosis constituye un problema de salud pública. (10)

Se deben fomentar las declaraciones de los casos por parte de los médicos y para detectar los casos no declarados se deben revisar los listados de los servicios de microbiología, de las altas hospitalarias, de los registros de SIDA y los de codificación de causas de muerte, y en los que no se tenga la certeza de que se les ha administrado tratamiento se les deberá localizar y conseguir su curación. (11)

1.8.3. Estudio de contactos

Se definen los siguientes términos:

Caso índice o fuente: el primer miembro de la familia o comunidad diagnosticado de tuberculosis.

Contactos: son las personas que han tenido relación con el caso índice, pueden ser:

Convivientes, familiares, íntimos o caseros: serían los contactos componentes de la unidad familiar, que habiten en una vivienda común (101) exigiéndose a veces la convivencia durante los 6 meses anteriores al diagnóstico. (102)

No convivientes: cuando no se cumplen las condiciones anteriores, por ejemplo en contactos laborales o sociales. En ocasiones estos presentan mayor riesgo de contagio que algunos convivientes, pudiendo clasificarse estos en contactos cerrados o casuales. (102)

1.8.3.1. **Factores que modifican el riesgo de contagio**

Se clasifican en tres grupos siguiendo a la A.T.S. (103)

Factores dependientes del caso fuente:

1. No recibir quimioterapia específica.
2. Baciloscopia positiva.
3. Cultivo positivo.
4. Cavernas en la radiografía.
5. Tuberculosis de las vías aéreas superiores.
6. Tos frecuente.
7. Inhabilidad o no querer tapar su boca al toser o estornudar.
8. Volumen y viscosidad de secreciones respiratorias.
9. Cantar, refr.
10. Duración prolongada de los síntomas respiratorios.

Factores dependientes del contacto:

1. Tiempo de asociación con el caso fuente.
2. Proximidad física con el caso fuente.
3. Toma de quimioterapia específica del contacto, quimioprofilaxis primaria.
4. Infección previa tuberculosa (disminuye el riesgo).

Factores dependientes del entorno:

1. Volumen del aire común del caso fuente y de los contactos.
2. Ventilación, al diluir las partículas infecciosas.
3. Recirculación del aire, al concentrar las partículas infecciosas.
4. Filtración del aire, al disminuir el número de partículas.

5. Irradiación ultravioleta del aire, al disminuir el número de partículas infecciosas.

De todos estos factores, los más importantes son, el tener la baciloscopia positiva o no y el tipo de contacto, estableciéndose diferentes tasas de infección en relación con estos factores. (48, 101)

Sólo el 22-50% de los contactos cerrados de todas las edades son infectados, siendo por tanto una enfermedad de relativamente baja infecciosidad con respecto a las enfermedades infecciosas usuales de la infancia, como el sarampión o parotiditis, con una infecciosidad del 80-90%. (28)

Igualmente sólo el 2-25% de las primoinfecciones tienen bacteriología positiva frente a un 50-90% de las tuberculosis secundarias. (38, 104)

1.8.3.2. **Conducta a seguir**

Ante la detección de un caso de tuberculosis, se debe hacer un estudio de todos los contactos, mediante la prueba de la tuberculina y en los casos de inmunodepresión en los que la prueba resulte negativa, realizar pruebas cutáneas de sensibilidad retardada con al menos 2 antígenos distintos a la tuberculina. (98)

En la práctica lo que se hace es una clasificación de los contactos, en orden de riesgo de infección, estudiándolos progresivamente en círculos concéntricos alrededor de las fuentes y dar por finalizada la investigación cuando no se detecten casos en todo un anillo. Los contactos ocasionales, no necesitan examen salvo si se da una gran infecciosidad del caso fuente. (102,103) Así se recomienda que el examen de los contactos se restrinja a los convivientes íntimos de los casos con frotis positivo, especialmente en los menores de 15 años donde se logra un 80% de los diagnósticos, frente a un 0,5% de los contactos de enfermos con frotis negativos y un 0,3% de los contactos fortuitos. (58)

1.8.4. **Medidas de control de masas**

1.8.4.1. **Screening radiológico**

Actualmente en desuso y ya la OMS en su 9^e informe, no la recomienda por ser cara y contribuir poco a los casos descubiertos, correspondiendo la mayoría de los hallazgos radiológicos a tuberculosis inactivas. (1) Hoy, existe un completo acuerdo en que la radiología sólo está indicada en grupos de alto riesgo personal (inmunodeprimidos), en grupos peligrosos para la comunidad (personal docente, guarderías.) y en grupos de alto riesgo social (enfermos mentales, prisiones, asilos.); En cualquier caso, se deberá efectuar antes una prueba de tuberculina y limitar el examen radiológico a los tuberculin-positivos, siguiendo las normas de la ATS y la CDC respecto a la necesidad o no de tratamiento preventivo con INH (105).

1.8.4.2. Screening tuberculínico

Es el eje fundamental de la moderna epidemiología al permitirnos conocer a los sujetos infectados y actuar con la quimioprofilaxis antes de que se desarrolle la enfermedad.

Se recomienda a toda persona la realización de una prueba de tuberculina, por lo menos para saber su estado de reacción y especialmente en los grupos de mayor riesgo: personas mayores, personas de muy bajo nivel socioeconómico, personas que trabajan en centros penitenciarios, presos, personal sanitario y de residencias de la tercera edad, toxicómanos, personal de centros de deshabitación y pacientes con infección por VIH. (41, 42, 43, 44, 106)

Se debe valorar el tipo de programa de control a aplicar en cada situación particular. Así en los países en desarrollo no se recomienda el screening tuberculínico ni la quimioprofilaxis salvo en niños menores de 4 años con mantoux positivo, debiendo concentrarse en la vacunación con BCG. (11)

1.8.5. La inmunización

Una consecuencia inmediata del aislamiento del bacilo de Koch fue la aplicación de las teorías de Pasteur ("vacunación"), a la lucha contra la tuberculosis. (107) El propio Koch en 1890 anunció el descubrimiento de una sustancia, "la tuberculina", que podría prevenir el crecimiento del bacilo tuberculoso, observando posteriormente los resultados desalentadores del citado tratamiento. Sin embargo, se observó que la inoculación de esta sustancia permitía diferenciar entre sanos e infectados, estableciéndose en 1908 como la intradermorreacción de Mantoux y Moussu. (1)

En 1897 Ferran, fue el primero en obtener cultivos bacilares de virulencia atenuada, que serían el fundamento, años más tarde, de la vacuna BCG de Calmette y Guèrin con bacilos de virulencia atenuada y estabilizada permanentemente. Hasta entonces todos los intentos de vacunación con gérmenes vivos habían sido fallidos, al recuperar posteriormente los bacilos su virulencia inicial. (1)

En 1920 se funda la Unión Internacional contra la Tuberculosis (UICT) con el ánimo de canalizar los esfuerzos de las campañas antituberculosas.

Se inician las inoculaciones con BCG, obteniendo un descenso de la mortalidad por tuberculosis en el primer año de vida, en hijos de pacientes afectas de TBC, que pasó del 26 % en no vacunados al 1,4 % en los vacunados. (1)

Sin embargo, el impacto producido en la incidencia de la tuberculosis en los países desarrollados se ha cuestionado por:

1. No se han demostrado diferencias significativas entre países vacunados y no vacunados.
2. La vacunación masiva interfiere las investigaciones epidemiológicas de la infección tuberculosa.
3. El efecto protector de la vacuna es limitado.
4. No impide la infección tuberculosa y no modifica la cadena de transmisión epidemiológica, únicamente limita las diseminaciones hematógenas de la infección primaria en niños y jóvenes.
5. No protege al infectado. (31,58)

En 1975, la British Thoracic and tuberculosis Association consideró que una campaña de vacunación deja de ser útil a partir de un determinado nivel de eficacia, situando éste en el momento en que se precisen más de 1.000 vacunaciones para prevenir un caso de tuberculosis. (108)

La vacunación se consideró indicada en países con un RAI mayor del 1% y donde no sean posibles otras medidas de prevención y control de la tuberculosis. (109)

No obstante, la OMS reconoce que todavía puede tener importancia en los países en vías de desarrollo, donde el riesgo de infección es elevado, al prevenir la morbilidad y mortalidad de la tuberculosis infantil. Se recomienda la vacunación en países que tienen un RAI que oscile entre 2-5%, aplicándose a niños menores de un año, aunque no antes del noveno mes de vida pues no existe inmunidad celular adecuada. (11,25) La vacunación y el tratamiento correcto de los enfermos son los objetivos de estos países.

Así en 1949, la Organización de Naciones Unidas a través de UNICEF comenzó a organizar campañas de vacunación, especialmente en el tercer mundo. Se vacunaron 350 millones de personas en diez años. (1)

1.8.6. Organización sanitaria antituberculosa

La idea de campañas organizadas contra la tuberculosis surge desde el mismo momento que se demuestra su origen infecto-contagioso, dada la magnitud epidemiológica de la, por entonces llamada, "Peste blanca".

Los pilares de la lucha antituberculosa fueron la prevención, el abarcar grandes masas de población, conjugar medidas médicas y sociales y estimular la especialización, apareciendo la Tisiología. (110)

Los objetivos de un programa de control de la tuberculosis son: disminuir la mortalidad por tuberculosis, disminuir la prevalencia e incidencia de enfermedad y disminuir el número de infectados. La OMS basa su política de control de la tuberculosis en la detección y tratamiento de casos (con

prioridad a los contagiosos con baciloscopia positiva), alcanzando un aumento de la disminución anual del RAI de hasta el 10-15% en los países industrializados. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, no ha tenido éxito, sobre todo por no obtenerse un número suficiente de pacientes tuberculosos curados. (11)

La forma de planificar la lucha antituberculosa difería de un país a otro; en Alemania se impuso el sanatorio, mientras que en Inglaterra era el dispensario el órgano esencial de diagnóstico precoz y control de contactos, con la idea de extender la lucha hasta el domicilio del enfermo, mediante enfermeras que valorasen las condiciones higiénico-sociales. Francia optó por un sistema intermedio entre el inglés y alemán. Los países escandinavos contribuyeron de forma importante al demostrar la eficacia de la declaración obligatoria. (1)

1.8.6.1. *Instituciones de la lucha antituberculosa*

1.8.6.1.1. *Los Dispensarios*

Los dispensarios estaban considerados como la base de las tareas preventivas, siendo los ingleses los principales impulsores en la creación de estas instituciones. El primero de ellos fue creado por Sir Robert Philip en 1887 en la ciudad de Edimburgo. Cumplían las siguientes funciones:

1. Diagnóstico y clasificación del enfermo: en la consulta del dispensario se clasificaba a los enfermos en: tuberculosos, sospechosos y no tuberculosos.

2. Despistaje o búsqueda de enfermos.

3. Profilaxis. Cada vez que el dispensario descubría un foco abierto, la enfermera visitadora se personaba en el domicilio del enfermo e instruía en las prácticas de higiene y prevención.

4. Terapéutica: En sus comienzos, la función del dispensario se limitaba al etiquetado y distribución de enfermos por sanatorios y hospitales, sin practicar en él ninguna terapéutica; pero la generalización del neumotórax, crisoterapia, lo costoso de la cura sanatorial y el exceso de enfermos, hicieron modificar esta actitud, realizándose tratamiento ambulatorio en dichos centros.

5. Encuesta epidemiológica.

Así mismo se realizaban vacunaciones con BCG, administrando la vacuna no solo a los recién nacidos, sino también a niños mayores e incluso adultos con reacción tuberculínica negativa.

El primer dispensario abierto en España fue en 1901, en Madrid, por iniciativa de José Verdes Montenegro (1860-1942), uno de los iniciadores de

la campaña antituberculosa. En 1911 llegaron a ser 14 dispensarios, estando situados tres de ellos en Madrid y dos en Barcelona. (111)

1.8.6.1.2. *Los Sanatorios*

Se dedicaron a la curación al mismo tiempo que se aislaba a los enfermos, actuando también como centro educador y profiláctico.

En una primera etapa los sanatorios tuvieron una función pasiva de reposo, alimentación y situación de aire libre. Posteriormente se inició la terapéutica activa, con recursos quirúrgicos (neumotorax, frenicectomía y toracoplastia) rescatando miles de vidas que antes desembocaban en la muerte (En 1913 un 39% de curaciones del total y hasta un 71% con pacientes en fase inicial). Sin embargo esos métodos eran lentos y caros y de resultado incierto. Solo la aparición de la quimioterapia cambiaría radicalmente el futuro de la tuberculosis.

El primer sanatorio antituberculoso que se abrió en España fue el Balneario de Busot (Alicante) en 1847, destinado a las clases acomodadas. Dos años después se inauguró el primer sanatorio popular para adultos tuberculosos en Valencia y en 1918 existían un total de seis centros distribuidos en Madrid, Barcelona, Oviedo, Valencia y Zaragoza. (112)

1.8.6.2. *La lucha antituberculosa en España*

El verdadero promotor de la lucha antituberculosa fue Sayé Semper, constituyendo sus ideas el texto de las bases de la lucha antituberculosa aprobada en 1932, considerada por el propio Calmette como la mejor lucha antituberculosa de Europa.

Por el Real Decreto de 31 de Octubre de 1901, se incluyó la tuberculosis entre las enfermedades de declaración obligatoria junto a la peste, el cólera, la lepra y la fiebre amarilla.

En 1903, se fundó en Madrid la Asociación Antituberculosa Española (A.A.E.), siendo el germen de las futuras Juntas o Ligas provinciales y locales de lucha contra la tuberculosis, creadas según orden de 17 de Junio de 1904. (112)

La vacuna BCG tuvo que competir en España con la anti-alfa de Jaime Ferran. Esta vacuna se utilizó por primera vez en Alcira (Valencia) en Junio de 1919. En 1927, una Orden Real recomendaba la utilización de la vacuna anti-alfa en los centros públicos de beneficencia. Posteriormente los resultados positivos cada vez más numerosos obtenidos con la vacuna BCG desplazaron la utilización de la vacuna anti-alfa.

La BCG se difundió definitivamente en España a partir de 1965 con el "Plan de erradicación de la tuberculosis" promovido por el Patronato Nacional Antituberculoso y la Dirección General de Sanidad. Desde enton-

ces, durante los diez años siguientes, se vacunaron a más de 5 millones de niños en edades comprendidas entre los 5 y 14 años. (1)

En la actualidad, el diagnóstico temprano y el tratamiento correcto de los enfermos, son los elementos básicos para el control de la tuberculosis. La protección de la persona infectada y de la no infectada es también de la máxima importancia. Sin embargo, para que la lucha antituberculosa sea eficaz, deben estar claramente diferenciadas y estructuradas las funciones de cada escalón sanitario. (10)

Funciones de la Atención Primaria: Constituye el primer escalón asistencial con el que entran en contacto los pacientes, siendo fundamental para garantizar la eficacia de las medidas para el control de la tuberculosis. De su funcionamiento y buena interrelación con el nivel especializado dependerá el éxito de dichas medidas. Donde no pueda garantizarse la calidad de las funciones de la Atención Primaria, se recomienda hacer un esfuerzo por la administración y los profesionales involucrados, dotando a los centros de los mínimos estándares de calidad requeridos. Su actividad se desarrollará en colaboración con el nivel especializado, correspondiendo a la Atención Primaria las siguientes funciones:

1. La identificación de los posibles casos de enfermedad.
2. Estudio radiológico de tórax, cuando proceda.
3. Recogida de muestras para su estudio bacteriológico cuando proceda.
4. Estudio de los contactos de los enfermos bacilíferos.
5. Tratamiento y seguimiento de los casos.
6. Notificación de los casos.
7. Estudio y evaluación de los grupos de riesgo de su área de salud.
8. Derivación al nivel especializado en casos que lo requieran:
 - Fallo terapéutico (fracaso terapéutico y recidiva).
 - Otras situaciones (escape bacilar y microorganismos inviables).
 - Pacientes con intolerancia a los fármacos antituberculosos.
 - Aquellos que por su complejidad o gravedad, requieran tratamiento individualizado o cuando un tratamiento correcto del caso inicial no pueda garantizarse.

Funciones del nivel especializado. Deberá responsabilizarse de las funciones no cubiertas por la Atención Primaria:

1. Utilización cuando sea necesario de técnicas diagnósticas complementarias.

2. Estudio y valoración de pacientes sin un diagnóstico de certeza.

3. Estudio y valoración de los enfermos previamente tratados, con resistencia a fármacos etc.

4. Colaboración con la atención primaria en cuanto a formación continuada y programas de control de la tuberculosis. (10)

1.9. *EVOLUCIÓN ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS.*

La introducción de la quimioterapia antituberculosa, junto a la mejoría económico-social que siguió a la segunda guerra mundial y la puesta en marcha de programas de lucha antituberculosa, promovieron un fuerte descenso de la tuberculosis entre 1950 y 1959. Los años sesenta y setenta vieron progresar la disminución de la enfermedad, aunque de forma más moderada. La mejora en la asistencia médica, de las condiciones de trabajo, junto a la de la alimentación y habitabilidad de las viviendas, ha aumentado la resistencia general de los individuos frente a la enfermedad, disminuyendo la posibilidad de contagios, lo que ha llevado a la enfermedad a presentar una tendencia natural a la disminución de su incidencia.

En 1960 el Comité de Expertos sobre la tuberculosis, creado por la organización mundial de la salud, en su séptima reunión informó que la tuberculosis podía considerarse “la más importante de las enfermedades específicas comunicables en todo el mundo y su control debía ser prioritario tanto para la OMS como para los gobiernos”. Diez años más tarde dicho comité publicó su IX informe en el que recordaba que la tuberculosis seguía siendo un gran problema en todos los países en desarrollo.

Asia y Africa aglutinaban el 68% y 18% respectivamente de los casos de tuberculosis, mientras en los países desarrollados la incidencia comenzaba a disminuir. Presentando cifras de RAI de: 1,5-2,5% en Africa subsahariana, 1-2% en Asia y 0,012% en Holanda. Esta situación, hacía pensar que el problema de la tuberculosis podría estar definitivamente resuelto en las próximas décadas en los países desarrollados y poco después en los países con mayor prevalencia de la enfermedad.

En los años ochenta, con la aparición de la infección por VIH, se produce una detención de la regresión de la tuberculosis. Así pues los programas actuales de la lucha contra la tuberculosis, tanto en la OMS, como de la Unión Internacional contra la tuberculosis y las enfermedades respiratorias se enfocan hacia la lucha contra la asociación de la tuberculosis con el SIDA. El mayor problema lo presentan los países del tercer mundo con una fuerte prevalencia de la tuberculosis y con un SIDA endémico. (113)

En 1990 la OMS estimó que 1,7 billones, es decir un tercio de la población mundial está o ha estado infectada por el bacilo tuberculoso. Afortunadamente pocos desarrollan la enfermedad, pero las cifras aún así no son

desdeñables, estimándose 8 millones de nuevos casos y unos 3 millones de muertes (aproximadamente el 6,7% de todas las muertes, el 18,5% entre los 15-59 años y el 26% de las muertes prevenibles) y más de 3 millones de casos nuevos con baciloscopia positiva. La situación es más dramática si tenemos en cuenta que las tasas de curación en los países en desarrollo no alcanzan el 50% de los casos. (11, 114, 115)

Además el 80% de los casos de tuberculosis en el mundo en vías de desarrollo se presenta en el grupo de edad más productivo de la sociedad (15-49 años) y que la tuberculosis representa en estas zonas la cuarta parte de muertes evitables en éste grupo de edad. (116, 117)

1.9.1. Situación mundial actual

Según cifras del CDC desde 1985 (el año de menor tasa de casos notificados desde que comenzaron las notificaciones) hasta 1992 los casos han aumentado un 20,1%, siendo el aumento espectacular en ciertos estados (Nueva York-84%, California-54% y Texas-33%). A pesar de ello, en EE.UU. la tasa de casos notificados fue de 10,5 casos /100.000 en 1992. El aumento se produjo en todos los grupos de población excepto en blancos no hispanos, Indios americanos y nativos de Alaska en los que se observaron descensos de hasta el 23%. En cuanto a los grupos de edad, el aumento se observó en todos excepto en los mayores de 65 años, siendo el grupo más afectado el de 25-44 años, con aumentos del 54,5%. Así mismo, el aumento de incidencia solo apareció en áreas urbanas mientras existían descensos en las rurales. (118) Este aumento en la incidencia de TBC ha sido atribuido en parte a la epidemia de VIH pero también al aumento de personas sin hogar, ADVP, inmigrantes de zonas con tasas elevadas de TBC y el deterioro de las condiciones de vida y de la asistencia sanitaria de los pobres. (119)

Respecto a Europa, los registros y la fiabilidad de los mismos varían mucho de unos países a otros al no existir una normalización entre ellos: no en todos los países se registra la edad, sexo, confirmación bacteriológica, los casos extrapulmonares, registro por separado de casos con frotis positivos, etc., lo que hace difícilmente comparables los datos. En general los datos se limitan a las tasas por 100.000 hab. de cada país, teniendo además en cuenta que los datos aportados por ciertos países no son fiables por existir un escaso cumplimiento en la notificación de los mismos. (37,62)

Del análisis de los datos disponibles, se observa un descenso regular de las tasas de mortalidad en todos los países Europeos durante el periodo de 1980-90. Los últimos datos disponibles (Tabla 4) revelan variaciones desde 0,3 en 1989 en los Países Bajos hasta un 2,4 en 1987 en España. Además la mayoría de las muertes (85% en 1989) suceden en los mayores de 65 años, no registrándose ningún aumento de la mortalidad entre adultos del grupo de edad de 25-44 años. (119)

Tabla 4. Datos de mortalidad por tuberculosis en 14 países Europeos

	<i>Tasa de Mortalidad por 100.000 hab. (año)</i>	<i>Porcentaje de muertes en mayores de 64 años</i>
Alemania	1,4 (1989)	67
Austria	1,8 (1990)	64
Bélgica	1,0 (1987)	65
Dinamarca	1,0 (1990)	71
España *	2,4 (1987)	54
Finlandia	1,7 (1989)	80
Francia	1,7 (1989)	76
Irlanda	1,7 (1989)	73
Italia *	1,3 (1988)	67
Noruega	0,4 (1989)	88
Países Bajos	0,3 (1989)	85
Reino Unido	0,8 (1990)	73
Suecia	0,7 (1988)	87
Suiza	1,3 (1990)	78

* = Solo incluyen muertes por TBC respiratoria

La morbilidad, ha descendido durante el periodo observado (1974-1990) en un promedio de 5,4% anual, con amplias oscilaciones de un país a otro y mayores descensos en aquellos cuyas tasas iniciales eran más elevadas, estrechándose así las diferencias entre los distintos países (pasando de 10 a 3 veces dicha diferencia). Sin embargo la tendencia no es homogénea para todos los países, mientras las notificaciones han continuado descendiendo en Bélgica, Finlandia, Francia, Alemania y España (aunque en ésta última se ha registrado aumento en 1991) se ha estabilizado en Suecia y Reino Unido y se han registrado aumentos en Austria, Dinamarca, Irlanda, Italia, Países Bajos, Noruega y Suiza. (Tabla 5) (63,119)

Tabla 5. Casos por 100.000 hab. de 14 países europeos. (1974-1991).

Año	Au	B	D	Fn	F	Al	Irl	Ita	PB	N	E*	Se	Sui	RU	T
1974	32.7	31.9	13.4	76.3	51.0	54.7	39.0	7.8	15.6	11.4	10.2	19.9	29.0	22.3	31.3
1975	31.5	43.9	12.2	74.2	47.5	51.1	36.9	7.5	16.3	12.4	8.9	17.7	33.1	22.6	30.3
1976	33.4	52.1	10.8	65.5	43.3	49.3	32.9	—	15.1	—	9.3	15.9	28.8	21.1	27.5
1977	30.7	66.4	10.1	63.9	37.8	46.8	35.0	8.0	14.2	10.6	10.1	13.4	26.0	20.0	27.6

Estudio Clínico-Epidemiológico de la Tuberculosis en la provincia de Soria. 1985-1995

Año	Au	B	D	Fn	F	Al	Irl	Ita	PB	N	E*	Se	Sui	RU	T
1978	29.8	25.9	8.6	58.0	35.5	44.0	34.7	7.6	13.7	8.7	9.9	13.6	24.8	20.1	25.1
1979	29.3	30.0	9.0	52.6	32.4	41.0	32.6	7.2	12.6	9.3	11.2	11.9	22.8	19.2	23.8
1980	29.2	27.3	8.4	47.0	32.0	38.3	33.9	5.8	12.0	12.2	12.9	11.1	18.7	18.7	22.8
1981	27.5	28.8	7.7	45.9	30.5	34.5	29.6	5.6	12.2	11.2	14.5	10.5	18.7	16.5	21.4
1982	25.9	26.9	7.4	45.0	28.3	31.7	28.0	6.6	10.6	10.9	20.9	9.4	18.2	15.0	20.8
1983	24.2	22.2	6.8	38.8	25.3	29.4	26.3	7.5	9.9	9.6	23.8	10.0	17.0	13.9	19.8
1984	23.4	21.8	5.9	36.7	22.4	26.0	23.7	7.0	9.7	9.0	27.8	9.0	14.6	12.4	18.5
1985	19.1	19.8	6.1	37.1	20.5	25.8	22.7	7.2	9.4	9.0	27.9	8.4	14.8	11.8	17.9
1986	18.2	19.2	5.8	31.4	19.0	23.0	17.0	7.1	8.5	8.2	35.9	7.6	13.8	12.1	17.7
1987	18.3	18.0	6.3	28.8	18.4	22.0	16.4	6.7	8.4	7.3	24.5	6.5	15.5	10.1	15.6
1988	18.5	16.1	5.9	21.8	16.4	20.8	15.1	5.7	9.1	7.0	21.8	6.4	17.7	10.2	14.5
1989	16.8	16.7	6.4	19.5	16.1	19.6	19.1	7.1	8.9	7.0	20.6	7.0	15.9	10.6	14.3
1990	19.7	16.0	6.8	15.5	16.1	18.4	17.9	7.3	9.2	7.9	19.4	6.5	18.4	10.3	14.0
1991	18.3	14.8	6.5	15.5	15.0	—	—	—	—	8.5	23.1	—	16.5	10.5	—

* = Sólo datos de TBC respiratoria. (Tabla extraída de Bull WHO-1993; 71)

(Au: Austria, B: Bélgica, D: Dinamarca, Fn: Finlandia, F: Francia, Al: Alemania, Irl: Irlanda, Ita: Italia, PB: Países Bajos, N: Noruega, E: España, Sue: Suecia, Sui: Suiza, RU: Reino Unido, T: Total)

En Dinamarca, Países Bajos, Noruega, Suecia y Suiza, el aumento de casos entre los inmigrantes, ha sido el responsable del cambio en la tendencia descendente de sus tasas, mientras que desglosadas las cifras entre población extranjera y autóctona, la tendencia descendente continúa en los autóctonos, del mismo modo que la distribución por grupos de edad y otros indicadores epidemiológicos son completamente diferentes de un grupo a otro, como si comparásemos países diferentes, pues los inmigrantes mantienen las cifras propias de su país de origen.

La infección por VIH en Europa a diferencia de en Estados Unidos, parece contribuir sólo marginalmente al aumento de la morbilidad por TBC, debido a que los grupos de población y de edad con mayor proporción de casos de SIDA, presentan muy bajas tasas de infección tuberculosa. Sin embargo aparece como importante en París y sus alrededores (aunque cerca del 40% de los infectados por el VIH eran inmigrantes en su mayoría Africanos y el 50% de los VIH con TBC eran ADVP), así como en Italia y España donde la TBC es muy frecuente entre los infectados por el VIH como se refleja en la tabla 6. Sin embargo a pesar de estos importantes cambios epidemiológicos no hay evidencia de aumento en la transmisión de casos entre los grupos de edad jóvenes de la población de origen europeo, con la excepción de España en donde la TBC continúa siendo un problema en el grupo de edad entre 15-44 años. (119)

Tabla 6. VIH, SIDA y Tuberculosis. Tuberculosis en países europeos.

	% VIH (+) entre TBC	% TBC entre SIDA	% en extranjeros
<i>Alemania</i>		> 10	20 (1989)
<i>Dinamarca</i>		1	38 (1990)
<i>España</i>	22	37	6 (1987-90)
<i>Francia</i>	1 (París, 18)	10	27 (1988)
<i>Italia</i>		11	16 (1990)
<i>Noruega</i>			23 (1990)
<i>Países Bajos</i>			41 (1990)
<i>Reino Unido</i>		4	
<i>Suecia</i>		2,6	41 (1990)

El problema fundamental del aumento de casos de TBC en Europa, lo plantea la población inmigrante procedente de zonas de elevada prevalencia de dicha enfermedad (Tabla 6). Además, en estos casos existe una mayor proporción en los grupos de edad entre 15-44 años, frente al predominio entre los mayores de 65 años de los nativos Europeos (excepto España). Sin embargo, no hay evidencia de transmisión de los extranjeros a los nativos, así como no hay aumento de reactivaciones endógenas como consecuencia de la infección por VIH.

De lo observado en Europa se deduce que la TBC continua siendo una afección de envergadura mundial, y en vista del aumento de las migraciones y de los viajes, la erradicación de los países industrializados depende fundamentalmente de la mejora de la situación en los países pobres. (119)

Las condiciones sociales de pobreza y superpoblación que facilitan la transmisión de la tuberculosis hoy no son muy diferentes de aquellas del siglo XIX o principios del XX, aunque añadiéndose ahora la infección por VIH. Podemos afirmar que el resurgir de la tuberculosis es un síntoma del fallo para proporcionar a la humanidad unas adecuadas condiciones de vida para todos. El completo control de la tuberculosis en la sociedad va más allá de la medicina en sí misma, es un problema de infraestructura social. (120) Aunque además es un problema de salud pública en el cual la comunidad tiene una responsabilidad hacia el infectado y éste una responsabilidad hacia la comunidad en vías de proteger al no infectado.

El problema fundamental, tanto de la tuberculosis, del SIDA, como de la doble epidemia SIDA-tuberculosis, es que hasta ahora se ha considerado y aún se considera que son "ellos" más que "nosotros" la población de

riesgo. Aunque ya los gobiernos empiezan a notificar que las minorías no son las únicas en riesgo. (121)

1.9.2. Situación en España, Comunidad Castellano-Leonesa y Provincia de Soria

Los datos anteriormente expuestos, comparativamente con el resto de Europa y por sí mismos son alarmantes, situándonos a un nivel muy inferior al del resto de países de nuestro entorno.

Además, en España los datos de morbilidad tuberculosa disponibles son deficientes, debido al incumplimiento de la obligatoriedad de la declaración de ésta y otras enfermedades así como a lo deficientes en sí mismos de los sistemas de recogida de dichas declaraciones. Ya hemos comentado las deficiencias del boletín Epidemiológico Semanal (BES) así como del boletín Microbiológico semanal (BMS), incluso existen comunidades en las que el número de casos declarados al S.I.M. (casos con cultivo positivo) es superior a los notificados al sistema E.D.O. (casos con sospecha de tuberculosis). (50)

Las deficiencias de estos sistemas de registro están completamente reconocidas tanto a nivel nacional como internacional, por ello el Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (T.I.R) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (S.E.P.A.R) desde 1988, comienza a distribuir anualmente encuestas a los consejeros de Sanidad de las comunidades autónomas y a miembros de la S.E.P.A.R y del T.I.R de todas las regiones españolas, recopilando datos acerca de la infección y la enfermedad tuberculosa, obteniendo poco a poco un cumplimiento mayor de los cuestionarios y por tanto unos datos epidemiológicos cada vez más fiables y de mayor cobertura, aunque cuenta también con la voluntariedad de la participación. (122, 123)

En Castilla-León en 1986 se pone en marcha el registro nominal de casos de tuberculosis, en 1988 se instaura el programa nacional de tuberculosis comenzando entonces el estudio anual de la prevalencia de infección tuberculosa en escolares entre 6 y 13 años de edad, realizándose las intradermorreacciones con 2 U.I. de tuberculina RT 23 intradérmicos leídas a las 48-72 horas y considerando positivas las induraciones mayores o iguales a 6 mm. Se realizaron determinaciones en todas las provincias sin embargo el cálculo de la muestra se hizo en base al total de la comunidad por lo que los datos sólo son fiables los del total de la comunidad. Además, en la provincia de Soria, el porcentaje de lecturas realizadas sobre la muestra prevista fue del 62,5% en 1991, 68% en 1992 y del 77% en 1993. A partir de estos datos se calculó el RAI de la comunidad Castellano-Leonesa para éstas edades. (124)

Exponemos en la tabla 7 los datos Nacionales de prevalencia de infección tuberculosa, recopilados por el grupo TIR, los de la comunidad Cas-

tellano-Leonesa y los de la provincia de Soria aún a pesar de que éstos últimos probablemente no sean representativos del total de la provincia. (26, 123, 124)

Tabla 7: Infección tuberculosa. Años 1983-1993.

Año	Infección tuberculosa 6 años				Infección tuberculosa 14 años					
	E		C y L		S	E		C y L		S
	Prev	Prev	RAI	Prev	Prev	Prev	RAI	Prev	RAI [±]	
1983	2,23%				16,86%					
1984	4,46%				9,28%					
1985	2,04%				14,28%					
1988	1,00%				3,91%					
1989	1,09%	1,20%			2,54%	6,54%				
1990	0,75%	3,27%		0%	2,84%	4,22%	0,147	2,0%	0,145	
1991	0,87%	2,26%		0%	3,22%	3,66%	0,113	3,1%	0,211	
1992	0,85%	2,02%	0,220	0%	3,06%	6,00%	0,407	1,2%	0,027	
1993	1,30%	1,26%	0,121	0%	4,31%	4,20%	0,275	1,5%	0,105	

E=España, C y L=Castilla y León, S=Soria

Prev = prevalencia de infección, [±]=RAI calculado según la prevalencia de infección mediante las tablas de Styblo y Sutherland (57)

La prevalencia de infección global se ha calculado en el 29%, aumentando la tasa con la edad. Por su parte el RAI calculado para España en 1990 fue del 0,12%, que aunque cercano al de los países desarrollados (RAI de 0,1-0,01) nos aleja de ellos el declive anual del RAI en éstos países, mayor del 10% frente al de España del 7-8%. (51)

Y en la tabla 8, los datos de incidencia de enfermedad tuberculosa de la última década, expresados en tasa por 100.000 habitantes para el total nacional (123), así como para la comunidad Castellano-Leonesa y la provincia de Soria. (125,126)

**Tabla 8. Incidencia de enfermedad tuberculosa. 1980-1993.
(Casos/100.000 hab.)**

AÑOS	ESPAÑA			Castilla y León	Soria
	E.D.O. [±]	C.C.A.A.	T.I.R.	E.D.O. [±]	E.D.O. [±]
1980	12,9			17,3	16,7
1981	14,7			24,4	15,9

ESPAÑA	Castilla y León			Soria		
	AÑOS	E.D.O.*	C.C.A.A.	T.I.R.	E.D.O.*	E.D.O.*
1982	21,0				27,7	17,0
1983	23,5				31,2	4,0
1984	26,3				37,3	5,0
1985	27,9				31,3	27,1
1986	35,6				33,3	14,1
1987	24,5				30,5	14,2
1988	21,9	36,5	36,05		34,3	11,2
1989	20,7	32,8			28,9	16,3
1990	19,5	34,3	44,5		29,4	20,4
1991	23,1	36,4	45,6		32,2	18,4
1992	26,9	39,7	40,6		34,3	30,7
1993	24,2	37,2	39,9		28	30,8

(* = Sólo tuberculosis respiratoria)

Por otra parte la distribución etaria de la tuberculosis es un buen indicador epidemiológico, considerándose que en el futuro será el parámetro más importante, aunque la distribución que tiene verdadero valor epidemiológico es la referida en tasas por 100.000 habitantes para cada grupo de edad y no en tantos por ciento sobre el total de casos. (64) Sin embargo es ésta última la más ampliamente utilizada en la literatura por lo que a la hora de comparar datos en la mayoría de las ocasiones deberemos recurrir a los tantos por ciento a pesar de que la comparación puede quedar falseada. Otra dificultad con la que nos encontramos es que en cada una de las series los grupos de edad son diferentes y por tanto en ocasiones difícilmente comparables. (10, 52)

Lo que sí está claro, es que en España, todos los trabajos encuentran un claro predominio en edades jóvenes y medias de la vida con una curva similar a la de los países en desarrollo o a la de los países desarrollados de hace 40 años. (29,52,62,64,127,128) Si bien cuando se barajan cifras en tasas por 100.000 habitantes la curva que aparece es bimodal con otro pico de máxima incidencia mayores de 65 años. (64,129) Exponemos en la tabla 9 los datos de las comunidades autónomas aportados por el grupo TIR en los años 88-92 así como los procedentes de los casos declarados al BMS desde el 84-93 separados en dos grupos para poder evidenciar la evolución de éstos datos.

En estos años se aprecia una ligera disminución de los casos en las primeras edades de la vida en pro de los jóvenes y de edad media manteniéndose igual proporción de casos en los de mayor edad así como una media de edad prácticamente idéntica.

Tabla 9. Distribución por grupos de edad (Porcentaje sobre el total).

<i>Edad</i>	<i>TIR 88-92</i>	<i>BMS 88-92</i>	<i>Castilla- León 1991</i>
0-4	4,2	1	3
5-9	4	0,6	3,6
10-14	3	1,2	7
15-24	20	18	23
25-34	23	27	17
35-44	14	15	12,7
45-54	9	10,7	9,6
55-64	9,6	11,7	11,8
>65	13,2	14,8	12,3
(Datos en porcentaje sobre el total de enfermos) (66, 123, 126).			

<i>Edad</i>	<i>BMS 84-88</i>	<i>BMS 89-93</i>
0-9	2,9	1,7
10-19	8,5	6,7
20-29	24,5	27,6
30-49	29,3	32,2
50-59	14	11
>60	20,8	20,8
Media de edad	39,9	40,5
Distribución de los casos notificados al BMS en porcentaje sobre el total de enfermos. (62, 66).		

Nuestra situación epidemiológica es el resultado de la histórica ausencia de un programa nacional de lucha antituberculosa encargado de organizar y hacer cumplir las premisas prioritarias para el control de ésta enfermedad, basadas en la curación y la búsqueda de casos. (11) Aunque es probable que la detección de casos haya podido ser buena, es posible que la curación de los casos diagnosticados no haya superado el 50-70% y que la demora en el diagnóstico haya sido importante. (130) Esto ha provocado que se mantengan elevados riesgos de infección en los últimos 40 años (52)

1.9.3. Sida y tuberculosis

Durante la última década estamos asistiendo al resurgir mundial de la tuberculosis, tanto en países en desarrollo como en los industrializados, incluso en países donde la prevalencia de infección tuberculosa es baja. La mayoría de este incremento se ha atribuido a la coexistencia de dos epidemias, la infección por el VIH y la infección tuberculosa. La OMS estima que más de 3-4 millones de personas en el mundo están doblemente infectadas; el 95% se encuentran en países en desarrollo. (131-133)

Se reconoce al VIH como el más fuerte factor de riesgo para la enfermedad tuberculosa observada en los últimos 100 años en los pacientes con

infección tuberculosa, siendo la tasa de enfermedad tuberculosa de los doblemente infectados de hasta el 30% (134) frente al 10% usual de la población general en los países desarrollados. (135) El riesgo de que un infectado por el bacilo de Koch desarrolle enfermedad tuberculosa varía de 6 a 20-40 veces mayor en los seropositivos para el VIH según los diversos autores, (31,136) dicho riesgo es particularmente alto en los pacientes ADVP especialmente los recientemente infectados por tuberculosis.

El riesgo de infección tuberculosa no difiere entre los ADVP seronegativos o seropositivos para el VIH, si bien en el estudio prospectivo de Selwyn los casos de tuberculosis activa aparecieron solo entre los seropositivos al VIH, lo que hace suponer que la mayoría de los casos son por reactivación endógena. (137)

El impacto que puede tener la infección con el VIH sobre la situación epidemiológica de la tuberculosis depende de 4 factores:

- 1 - Prevalencia de la infección por VIH y su tendencia en la comunidad.
- 2 - Prevalencia de la infección tuberculosa en la población entre 15-49 años, el RAI y su tendencia.
- 3 - El patrón de transmisión del VIH (clásicos grupos de riesgo / heterosexuales).
- 4 - Riesgo de los doblemente infectados de desarrollar enfermedad tuberculosa.

Este aumento de la enfermedad tuberculosa en los infectados por el VIH se produce por los tres mecanismos, reactivaciones endógenas de infecciones remotas (que parece ser el caso más frecuente), progresión de infecciones recientes a formas activas, muy favorecidas en estos pacientes (desarrollándose tuberculosis más agudas y más atípicas en éstos casos) y por reinfecciones exógenas. Por otra parte la tuberculosis puede influir desfavorablemente en la evolución natural de la infección por VIH ya que al estimular los linfocitos CD4 portadores del virus en forma latente, puede activarlos, acortando la sobrevida de estos pacientes. (31, 88, 135)

Además se ha establecido que la tuberculosis es una de las primeras complicaciones que aparecen en los infectados con el VIH, condicionando en numerosas ocasiones el establecimiento del diagnóstico de SIDA como consecuencia del citado proceso y considerarse así como una especie de infección centinela del SIDA. (88) Sobre todo desde la revisión por parte de la CDC en 1987 de la definición de caso de SIDA, estableciéndose dicho diagnóstico en todo seropositivo al VIH afecto de tuberculosis extrapulmonar o enfermedad diseminada por alguna micobacteria diferente al *M. tuberculosis*. (31, 138, 139)

Un dato importante a tener en cuenta, es el hecho de que los pacientes con infección avanzada por VIH, generalmente tienen muy escasa o nula reacción al test tuberculínico, ya que la capacidad de respuesta a la tuberculina está mediada por la inmunidad celular, por lo que en último término, indica el grado de infección por VIH. Por ello en EE.UU. se recomienda que en éstos pacientes se consideren positivas las induraciones del mantoux superiores a 5 mm (140) o incluso a partir de 2 mm (88, 141)

Por tanto los organismos internacionales se están poniendo de acuerdo en la conveniencia de estudiar la serología para el VIH en las tuberculosis recientemente diagnosticadas y la reactividad tuberculínica en todos los infectados con el VIH, e incluso a los grupos de alto riesgo aún antes de que se infecten con el VIH para instaurar la profilaxis adecuada, pues también en estos pacientes tiene gran efectividad según se evidencia en el estudio de Selwyn donde ninguno de los pacientes que la recibieron desarrollaron posteriormente la enfermedad. (31, 137)

Además hay que tener en cuenta las implicaciones que conlleva el manejo y control de estos pacientes, pues en ellos la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos es mayor, existe malabsorción de algunos medicamentos condicionada por la enfermedad o por interacciones medicamentosas (Ketoconazol-RIF). El cumplimiento del tratamiento es bastante deficiente, en ocasiones por coincidir las dos enfermedades en pacientes de grupos marginales como los ADVP. Produciéndose así un aumento de casos de tuberculosis causada por organismos multirresistentes en estos grupos, por lo que el seguimiento clínico y microbiológico e incluso el aislamiento de estos enfermos debe extremarse. (88)

1.9.3.1. Situación en España

En España el problema se hace doblemente importante ya que coinciden una elevada prevalencia de infección tuberculosa (un 29% de los Españoles) y que es el país de Europa con mayores tasas de SIDA y por tanto de infección por VIH, además de que la mayoría de éstos, ocurren en ADVP (un 63,8% frente a un 25% en EE.UU.) por lo que estamos presentando las mayores tasas de coinfección con VIH y *M. tuberculosis*, calculándose que puede haber unos 43.500 coinfectados y de ellos, un 8% pueden desarrollar tuberculosis activa cada año, lo que supone que tendremos unos 3.500 casos nuevos anuales en relación con el VIH (15-20% del total de casos). (52, 84, 135)

Por otra parte, si valoramos la incidencia de tuberculosis clínica en los casos de SIDA, que es directamente proporcional a la prevalencia de la infección tuberculosa en dichos enfermos, nos encontramos con una de las tasas más elevadas, en promedio un 47,6% mientras que por ejemplo en EE.UU. solo aparece en el 12,3% de los citados enfermos. (135)

Sin embargo las posibilidades de transmisión bacilar son menores en los infectados o enfermos por el VIH ya que en general predominan las formas poco contagiosas, ganglionar, extrapulmonar y en las pulmonares son menos frecuentes las formas cavitarias y las de frotis positivo. (135)

Por tanto, podemos aceptar que es posible un aumento del número absoluto de casos de tuberculosis, sin embargo parece difícil que afecte a la infección tuberculosa y al conjunto de la población ya que el SIDA y la infección por el VIH por el momento se encuentran concentradas en minorías marginales. Sin embargo tenemos una importante confluencia de las edades de mayor incidencia de los casos de SIDA y de tuberculosis, por lo que presentamos una de las peores situaciones epidemiológicas de todo el mundo desarrollado. (52, 135)

1.10. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

Una vez expuesta la situación epidemiológica actual de la tuberculosis en el mundo occidental y concretamente en nuestro país, ante el aumento de incidencia de tuberculosis a nivel mundial debido a la epidemia de infección por VIH y dada la especial situación de España respecto a esta doble epidemia, nos propusimos mediante la realización del presente estudio conocer:

- 1.- La situación epidemiológica de nuestra provincia y su comparación con el resto de España, valorando evolutivamente once años.
- 2.- Las características sociodemográficas de los enfermos de tuberculosis de nuestra provincia.
- 3.- Las características clínicas y evolutivas de nuestros pacientes.
- 4.- Analizar el tratamiento y seguimiento recibido por nuestros enfermos.
- 5.- Analizar en que medida están influyendo los nuevos factores de riesgo de la enfermedad (infección por VIH, SIDA y ADVP) en la situación epidemiológica de nuestra provincia.
- 6.- Valorar comparativamente los parámetros epidemiológicos en los pacientes coinfectados por el VIH y en los no infectados.
- 7.- Analizar la epidemiología de las resistencias bacterianas, y la influencia en ellas de la epidemia de infección por VIH.

2. PACIENTES Y MÉTODO

2.1. PACIENTES

Se estudiaron 201 pacientes que habían sido diagnosticados microbiológicamente de tuberculosis y otras micobacteriosis en la Provincia de Soria desde el primero de Enero de 1983 al 31 de Diciembre de 1993

2.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

1. Disponer de un cultivo positivo para micobacterias.

2. Haberse recogido la primera muestra determinante del diagnóstico de infección por micobacterias entre el 1 de Enero de 1983 y el 31 de Diciembre de 1993 ambos inclusive.

3. Que la residencia del paciente estuviese fijada en la provincia de Soria en al menos los dos meses previos al diagnóstico, excluyéndose aquellos en los que su estancia en la provincia fuese circunstancial.

2.1.2. Descripción demográfica de la provincia

Soria, provincia perteneciente a la comunidad autónoma de Castilla y León; limita al norte con la Rioja, al este con la provincia de Zaragoza, al sur con las de Guadalajara y Segovia y al oeste con la de Burgos. La provincia es la más oriental de Castilla y León. Su superficie es de 10.287 Km², lo que supone el 2,04% del total de España. Su densidad de población se cifra en 9,6 habitantes / Km².

La provincia tiene una altitud media de 1.000 m, ya que en ella predominan las montañas, el sistema Ibérico al norte y este y el sistema Central al sur, rodeando las escasas tierras bajas que recorre el río Duero, cuyo valle sirve de nexo con el resto de Castilla. El Clima es continental, severo a causa de la acusada altitud, con amplias oscilaciones estacionales que hacen que las temperaturas vayan de -10°C a 38°C con una media de 10-11°C

Por sus características físicas, el territorio siempre ha estado poco poblado y en los últimos decenios debido a la emigración se ha envejecido la estructura demográfica y el número de habitantes viene en continuo descenso, siendo en 1950 (161.182 hab.). Los datos referentes a población de derecho de los últimos censos y padrones municipales son los siguientes:

1981100.719 hab.

1986 97.734 hab.

1991 94.280 hab.

Para este estudio, hemos tomado como referencia la de 1986. (142-146)

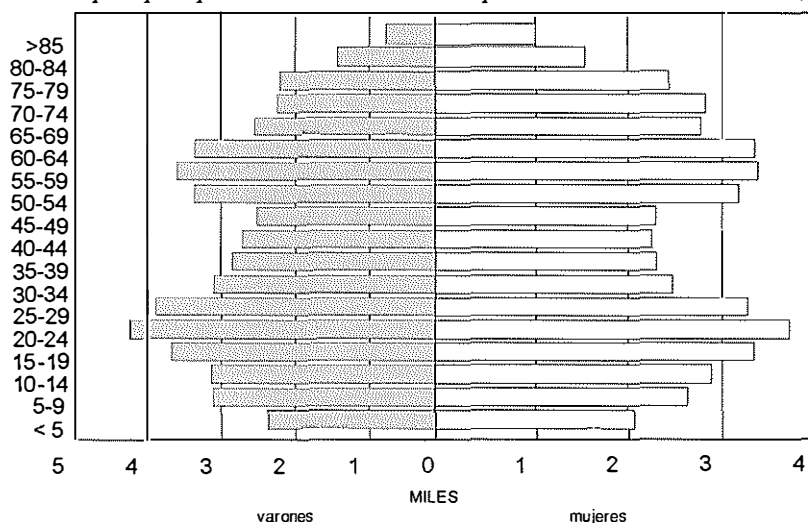
Tabla 10: Población provincial según el sexo y la edad.

Padrón municipal de 1 - Abril - 1986 (142)

<i>Grupos de edad</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Total</i>
< 1 año	444	390	834
1 - 4	1824	1730	3554
5 - 14	5859	5663	11522
15 - 24	7650	7199	14849
25 - 34	6764	5876	12640
35 - 44	5329	4664	9993
45 - 54	5637	5614	11251
55 - 64	6709	6876	13585
65 - 74	4541	5740	10279
75 - 84	3378	4109	7487
> 85	650	1090	1741
TOTAL	48784	48950	97734

Figura 1: Pirámide de población provincial según el sexo y la edad.

Grupos quinquenales: Padrón municipal de 1 - Abril - 1986 (142).



2.1.3. Comarcas (143, 146)

La provincia se divide en 8 zonas o comarcas naturales, distribuidas en 183 municipios; tan sólo 13 sobrepasan los 1.000 habitantes. Se ha considerado medio urbano exclusivamente a Soria capital, ya que el resto de los núcleos de población no alcanzan los 7.000 habitantes y son considerados medio rural. El 38% de la superficie de la provincia es forestal. (146)

1. SORIA.- Ocupa el centro de la provincia y en ella se sitúa la capital. Tiene una altura media de 1.000 metros y en la zona no urbana se dedica principalmente al cultivo agrícola del cereal, así como a la ganadería ovina y porcina. Presenta grandes masas de robledales, sabinares y pinares (50% de su superficie). Su población actual de hecho es de 37.333 habitantes (la capital 31.507 h.), con una densidad de 24,0 hab./Km². En Soria capital (82 hab./Km².) se concentra el 33% del censo provincial, dedicados fundamentalmente al área de servicios: administrativos, educativos y sanitarios.

2. ALMAZAN.- En la zona centro-sur de la provincia, ocupando los márgenes del río Duero, con una densidad de población de 8 hab. /Km² y una población total de 10.014. Su actividad principal es agrícola, aunque con un cierto aumento actualmente del sector maderero y resinero. Ha sido la única comarca que no ha sufrido descenso demográfico. Además es la que tiene la mayor concentración de ganado porcino de la provincia.

3. BURGO DE OSMA.- Al oeste de la provincia, es la de mayor benignidad climática, estando asentada sobre el eje de la ribera del Duero. Su principal actividad es agrícola, dedicada al cereal. La densidad de población es de 7,3 hab. /Km². Su población de hecho es 15.120.

4. PINARES.- Se sitúa en las inmediaciones de la sierra de Urbión, en el noroeste provincial, con una altura media superior a 1.100 m. La densidad de población es de 12,6 hab./Km² y una población de 12.890 habitantes. Su principal actividad es la madera, derivada de la abundancia de bosque forestal (81% del suelo son Pinos). La ganadería bovina también es una actividad importante.

5. TIERRAS ALTAS Y VALLE DEL TERA.- Se reúnen dos comarcas naturales que ocupan las tierras más altas de la provincia. Es la zona de mayor regresión demográfica y económica así como la de menor densidad poblacional 3,8 hab./Km². , su población es de 3.390 habitantes. Son tierras pobres con amplias zonas boscosas. Su principal actividad es la ganadería.

6. CAMPO DE GOMARA.- La comarca de mayor porcentaje de tierras de cultivo (51%). Localizada al este de la provincia, en la depresión de Santa María de Huerta. Sus principales actividades son el cultivo del cereal y la ganadería. La población de esta comarca es de 4.312 habitantes, con una densidad de 7 hab./Km².

7. TIERRA DE AGREDA.- También al este de la provincia, a las faldas del Moncayo, con gran parte de la población dedicada a la industria chacinera (la más importante de la provincia), de características medioambientales y de costumbres muy similares a las de la ribera del Ebro. Su población es de 9.697 hab.

8. ARCOS DE JALÓN.- Situada al sur de la provincia, con una población de 5.231 habitantes. Tiene gran porcentaje de tierras no productivas (34%). Sus principales actividades son la ganadería y el área de servicios, sobre todo en el municipio de Arcos de Jalón, con gran dedicación a la hostelería y servicios de carretera, al ser atravesado por la Nacional II y la Autovía Madrid-Zaragoza, además de los servicios de RENFE.

Tabla 11: Distribución de los municipios por comarcas.

SORIA		SORIA	
Soria Capital	31.507	Renieblas	133
Alconaba	159	El Royo	413
Aldealpozo	30	Suellacabras	60
Aldehuela de Periañez	54	Tardelcuende	763
Almajano	204	Torreblacos	66
Arancón	121	Valdegeña	69
Blacos	94	Velilla de la Sierra	16
Buitrago	54	Villaciervos	115
Calatañazor	82		
Cidones	345	ALMAZAN	
Cubo de la Solana	415	Adradas	143
Fuentecantos	56	Alentisque	69
Fuentsaz de Soria	78	Almazan	5810
Garray	331	Alpanseque	172
Golmayo	551	Barahona	362
Los Rabanos	486	Barca	203
Muriel de la Fuente	109	Borjabad	81
Narros	65	Cañamaque	79
Rioseco de Soria	176	Centenera de Andaluz	48
Quintana Redonda	781	Coscurita	205

<i>ALMAZAN</i>	
Escobosa deAlmazan	58
Fuentelmonge	201
Frechilla de Almazan	69
Majan	35
Matamala de Almazan	554
Momblona	63
Morón de Almazan	400
Nepas	122
Nolay	121
Seron de Najima	351
Soliedra	47
Taroda	122
Torlengua	163
Velamazán	203
Velilla de los Ajos	77
Viana de Duero	115
Villasayas	141

<i>BURGO DE OSMA</i>	
Arenillas	55
Barcones	71
Bayubas de Abajo	355
Bayubas de Arriba	106
Berlanga de Duero	1516
Burgo de Osma	5070
Caltojar	204
Caracena	11
Carrascosa de Abajo	56
Castillejo de Robledo	281

<i>BURGO DE OSMA</i>	
Fresno de Caracena	71
Fuentecambron	98
Fuentepinilla	218
Gormaz	41
Langa de Duero	1191
Liceras	84
Miño de S. Esteban	148
Montejo de Tiermes	330
Quintanas de Gormaz	245
Recuerda	215
Rello	67
Retortillo de Soria	318
Riba de Escalote	45
S. Esteban de Gormaz	3746
Tajueco	170
Valdenebro	220
Valderrodilla	165
Villanueva de Gormaz	23

<i>PINARES</i>	
Abejar	375
Alcubilla de Avellaneda	307
Cabrejas del Pinar	542
Casarejos	325
Covalada	2213
Cubilla	119
Duruelo de la Sierra	1568
Espeja de S. Marcelino	354
Espejón	259

<i>PINARES</i>	
Fuentearmegil	498
Herrera de Soria	48
Molinos de Duero	216
Montenegro de Cameros	141
Muriel Viejo	119
Nafría de Ucero	123
Navaleno	925
Salduero	237
S. Leonardo de Yagüe	2140
S. María de las Hoyas	262
Talveila	264
Ucero	102
Vadillo	188
Valdemaluque	395
Vinuesa	1170

<i>T. ALTAS / VALLE DEL TERA</i>	
Aldealices	40
Aldealseñor	59
Las Aldehuelas	184
Almarza	655
Arevalo de la Sierra	162
Ausejo de la Sierra	73
Carrascosa de Sierra	27
Castilfrío de la Sierra	42
Cirujales del Río	44
Estepa de San Juan	20
La Losilla	29
Oncala	145

<i>T. ALTAS / VALLE DEL TERA</i>	
La Póveda de Soria	186
Rebollar	53
Rollamienta	50
San Pedro Manrique	553
Santa Cruz de Yangüas	71
Sotillo del Rincón	198
Valdeavellano de Tera	250
Villar del Ala	46
Villar del Río	228
Los Villares de Soria	124
Vizmanos	49
Yangüas	102

<i>GOMARA</i>	
Aliud	64
Aldealafuente	179
Almazul	251
Almenar de Soria	507
Bliccos	75
Borobia	502
Buberos	64
Cabrejas del Campo	102
Candilichera	276
Carabantes	54
Cihuela	137
Ciria	117
Deza	550
Gomara	680
Hinojosa del Campo	72

<i>GOMARA</i>	
Pinilla del Campo	35
Portillo de Soria	25
Quiñonería	28
Reznos	62
Tajahuerce	55
Tejado	290
Torrubia de Soria	124
Villaseca de Arciel	63

<i>AGREDA</i>	
Agreda	3710
Beraton	53
Castilruiz	457
Cerbón	94
Cigudosa	114
Cueva de Agreda	157
Dévanos	196
Fuentes de Magaña	166
Fuentestrún	112
Hinojosa del Campo	72
Magaña	137

<i>AGREDA</i>	
Matalebreras	173
Noviercas	317
Olvega	3301
Pozalmuro	147
San Felices	119
Trevago	103
Valdelagua del Cerro	60
Valdeprado	35
Valtajeros	46
Villar del Campo	58
Vozmediano	70

<i>ARCOS DE JALON</i>	
Alcubilla de las Peñas	130
Almaluez	453
Arcos de Jalon	2436
Medinaceli	929
Miño de Medinaceli	189
Monteagudo de Vicarias	408
Santa M ^a de Huerta	579
Yelo	107

2.2. MÉTODO

2.2.1. Evaluación de los pacientes

La recogida de los casos, se ha obtenido de los archivos y hojas de trabajo del servicio de Microbiología del Hospital General del Insalud de Soria, que por ser este el único centro de referencia de toda la provincia, recoge todos los casos que se diagnostican en la misma, pues las muestras de otros centros, se remiten a este, al no disponer la provincia de otros laboratorios en los que se realicen cultivos de micobacterias.

De los casos así obtenidos se procedió a la búsqueda de su historia clínica, tanto del hospital del Insalud, como del hospital Provincial o del cen-

tro penitenciario de la ciudad o bien del centro de salud donde hubiera sido diagnosticado, tratado y evaluado el seguimiento del paciente. De ésta forma se revisaron retrospectivamente dichas historias, cumplimentándose la ficha de recogida de datos que a tal efecto habíamos confeccionado, para su posterior tratamiento estadístico (Tabla 12).

Se excluyeron 2 casos, al no cumplir los criterios de inclusión, por ser su estancia en ésta provincia casual o circunstancial. Resultó un total de 199 pacientes.

Tabla12: ficha para la recogida de datos

Nombre y Apellidos	Edad	Sexo	Profesión
Fecha del diagnóstico			
Lugar de residencia - Municipio		Comarca	
Tipo de vivienda			
1. Familiar			
2. Colectiva: Residencia de ancianos			
Prisión			
Centro de rehabilitación toxicómanos			
Cuartel			
Otras			
<i>Antecedente de contacto TBC:</i>			
0. No consta, 1. No, 2. Familiar, 3. Otro.			
<i>Antecedente personal de TBC:</i>			
0. No consta, 1. No, 2. Seguro, 3. Posible, 4. Probable.			
<i>Recibió tratamiento en dicho proceso:</i>			
1. No, 2. No sabe, 3. Completo, 4. Incompleto, 5. Abandono.			
<i>Tiempo transcurrido desde el anterior proceso (años).</i>			
<i>Vacunado TBC:</i>			
0. No sabe,		1. No,	2. Si. Mantoux (mm)
<i>Hábitos tóxicos:</i>			
1. Tabaco (cigarrillos/día)		2. Alcohol,	3. ADVP/ exADVP

Enfermedades asociadas:

1. Ulcus-Gastritis crónica, 2. Gastrectomía, 3. EPOC, 4. Silicosis,
5. Diabetes, 6. Hepatopatía, 7. Neoplasias, 8. VIH +, 9. SIDA
10. Tratamiento corticoide, 11. Otro tratamiento inmunosupresor
12. Otra enfermedad

Localización del proceso:

- | | |
|-----------------------|-------------------|
| 1. Pulmonar | 5. SNC |
| 2. Pleuro-pericárdico | 6. Osteoarticular |
| 3. Genitourinario | 7. Ganglionar |
| 4. Miliar | 8. Mixta |

Tipo de muestra:

Tinción (Baciloscopia):

1. Positiva, 2. Negativa.

Tipo de micobacteria:

Resistencia a fármacos:

1. INH, 2. SM, 3. EMB, 4. RMP, 5. PZ.

Tiempo desde el inicio de los síntomas.

Clínica:

- | | | |
|------------------|--------------------|----------------------------|
| 1. Fiebre | 7. Dolor torácico | 13. Sd. Miccional |
| 2. Hemoptisis | 8. Disnea | 14. Dolor renoureteral |
| 3. Adenopatías | 9. Sudoración | 15. Dolor óseo |
| 4. Astenia | 10. Adelgazamiento | 16. Síntomas SNC |
| 5. Tbs | 11. Orquitis | 17. Alteración Radiológica |
| 6. Expectोरación | 12. Hematuria | |

Afectación radiológica (Tórax):

1. Mínima, 2. Moderada, 3. Avanzada.

Existen cavernas:

1. Si, 2. No.

Tratamiento (Pauta 1 - 6)

Toma única del tratamiento

1. Si 2. No

Tiempo total de tratamiento

Tiempo hasta el inicio del tratamiento

Tratamiento correcto:

0. Insuficiente. 1. Suficiente. 2. Excesivo.

Días de ingreso hospitalario

Efectos secundarios a Fármacos:

1. INH, 2. EMB, 3. SM, 4. PZ, 5. RMP.

Fin de tratamiento:

0. No tratamiento. 1. Curados. 2. Tratamiento completo.
3. Muerte. 4. Fracaso del tratamiento.
5. Abandono del tratamiento. 6. Traslado a otro centro.
7. No seguimiento.

Muerte:

1. Por tuberculosis, 2. SIDA, 3. Otras causas.

Recaídas:

1. Si, 2. No.

Estudio de contactos:

- nº: nº positivos: nº TBC:

nº de profilaxis primarias iniciadas:

nº de profilaxis secundarias iniciadas:

ACLARACIONES DE CONCEPTOS DE LA FICHA DE DATOS

Edad: se recogió la fecha de nacimiento, calculando posteriormente la edad en años cumplidos en el momento de establecerse el diagnóstico.

Profesión: Se registraron las profesiones en los casos que constaban en la historia clínica. Posteriormente para su tratamiento las clasificamos según sectores básicos en:

Sector primario: Agricultura, minería, ganadería y pesca.

Sector secundario:

Industria: metal, construcción, textil y otros.

Comercio: hostelería, alimentación y confección.

Sector terciario: funcionarios, administración, sanidad, enseñanza, profesiones liberales y autónomos.

Otros: donde se incluyen, parados, amas de casa y estudiantes.

Jubilados: en el que incluimos a todos los mayores de 65 años.

Lugar de residencia: se registró el municipio de residencia habitual del paciente, distribuyéndolos posteriormente según la comarca a la que pertenecía el citado municipio (Soria, Almazán, Arcos de Jalón, Burgo de Osma, Gomara, Pinares, Tierras Altas-Valle del Tera), además de en otros grupos especiales:

Soria capital, separando a los habitantes de la zona urbana de los del resto de la comarca de Soria.

Prisión, distinguiendo así a los pacientes que en el momento del diagnóstico, se encontraban en el centro penitenciario de la provincia.

Centro de rehabilitación de toxicómanos, los pacientes procedentes de Soria o no que residían y trabajaban en centros de deshabitación de toxicómanos.

Desplazado, se catalogó como tal a los pacientes cuya residencia habitual no fuese en la provincia de Soria pero se encontrasen en ella en el momento del diagnóstico y en los dos meses previos.

Transeúnte, se incluyen en este grupo a pacientes sin residencia fija que viven de manera ambulante de una ciudad a otra, pero que hubiesen residido en la provincia de Soria en al menos los 2 meses previos al diagnóstico.

Fecha de diagnóstico: Se tomó como tal, la fecha de recogida de la primera muestra que creció, (aunque ésta fuese con tinción negativa y el diagnóstico realmente se realizase por una muestra recogida posteriormente cuya tinción fuese positiva y se dispusiese de dicho resultado previo al resultado positivo del cultivo de la primera muestra).

Antecedente de contacto TBC:

No consta, Cuando no figuraba en la historia dato expreso alguno acerca de posibles contactos tuberculosos, remotos o recientes.

No, Cuando figuraba expresamente la no existencia de contacto tuberculoso alguno reconocido.

Familiar, Si figuraba el antecedente de haber padecido un proceso tuberculoso algún familiar o persona de contacto conviviente.

Otro, Si el contacto reconocido no pertenecía al ámbito de los convivientes

Antecedente personal de TBC:

No consta, cuando no existía mención expresa en su historia acerca de haber padecido o no algún proceso tuberculoso.

No, si figura expresamente el no reconocer antecedentes de haber padecido proceso tuberculoso alguno.

Seguro; cuando hay constancia clara de haber padecido tuberculosis.

Posible; cuando desconoce dicho diagnóstico, pero relata un episodio claramente compatible con tuberculosis.

Probable; cuando desconoce el diagnóstico, pero existen lesiones radiológicas compatibles con tuberculosis residual.

Tratamiento recibido en dicho proceso

Se valoró en todos los que existía antecedente de proceso tuberculoso, ya fuera seguro posible o probable.

No, cuando aseguraba no haber recibido tratamiento alguno.

No sabe, si no recordaba claramente haber recibido o no tratamiento.

Completo, cuando refería haber llevado tratamiento con 2 o más fármacos, durante un tiempo superior a 9 meses o bien alguna de las pautas recomendadas que posteriormente mencionaremos.

Incompleto, si el tratamiento instaurado en tiempo o número o combinación de drogas era insuficiente para asegurar la curación del proceso según lo recomendado por los organismos oficiales. (10, 31, 74-76)

Abandono, cuando reconocía se le había pautado un tratamiento que no había tomado o había discontinuado antes de completar el tiempo indicado.

Tiempo transcurrido desde el proceso anterior: Se registró en años el tiempo desde el anterior episodio de tuberculosis o desde que tenía conocimiento, si así era, de presentar lesiones radiológicas residuales compatibles con TBC. Cuando se había recibido tratamiento el tiempo se contabilizó a partir de la finalización del mismo. En el caso de haber padecido más de un episodio solo se registró el tiempo transcurrido desde el último.

Mantoux: se llevó a cabo siguiendo el procedimiento standard. (10) Mediante la inyección intradérmica de 0,1 ml de derivado proteico purificado del antígeno tuberculínico (PPD) que contiene 2 unidades internacionales de PPD RT-23, en el tercio medio de la cara anterior del antebrazo, determinando para su lectura el diámetro transversal de la induración a las 48 horas. Registramos el resultado en milímetros considerando positivas las induraciones mayores de 5 mm, excepto en los casos con vacunación previa con BCG o infección por micobacterias atípicas para quienes se requería una induración mayor o igual a 10 mm. (10, 74)

Vacunación TBC:

Si, se registraron como vacunados aquellos pacientes en los que dicho dato figurase claramente en su historia, bien porque el paciente relata el antecedente o por detectarse cicatriz de la misma.

No, cuando los pacientes conocían claramente no haber sido vacunados.

No sabe / No consta, cuando el paciente no era capaz de responder acerca de su estado vacunal o bien dicho dato no se había registrado en su historia clínica.

Hábitos tóxicos:

Tabaco, Se registró como tabaquismo expresado en nº de cigarrillos/día, el tabaquismo activo independientemente de la intensidad del mismo y aquel que se hubiese suspendido en un periodo inferior a 5 años.

Alcohol, se consideró etilismo cuando superaba una ingesta diaria de 80 gr en varones y 60 gr en mujeres, (148) no contabilizándose como tal en los casos que venía registrado en la historia con expresiones como “etilismo moderado” o similares pero sin cuantificar.

Enfermedades asociadas o factores de riesgo: (47, 96)

Úlcus péptico / Gastritis crónica, se incluyeron en este grupo todos los pacientes afectos de enfermedad ulcerosa péptica tanto gástrica como duodenal, así como de gastritis crónica.

Gastrectomía, se registraron todos los pacientes a los que se les hubiera realizado dicha intervención independientemente del motivo que llevó a la misma.

EPOC, hemos incluido en este grupo las enfermedades que acepta la American Toracic Society (70): bronquitis crónica, enfisema, asma bronquial y bronquiectasias.

Silicosis,

Diabetes, se registraron como tales a todos los pacientes afectos de Diabetes ya fuesen tipo I o II.

Hepatopatía, se consideraron afectos de hepatopatía, los pacientes en los que existiese tal diagnóstico filiado independientemente de su etiología.

VIH +, se incluyeron como tales todos los pacientes en los que se tuviera constancia de su seropositividad al VIH, bien por informes aportados procedentes de otras provincias o por haberse realizado en la provincia de Soria.

SIDA, si se había establecido dicho diagnóstico previo al inicio del proceso tuberculoso, o bien que este pudiera condicionar el establecimiento del diagnóstico de SIDA. (138)

Neoplasias, independientemente de su origen.

Tratamiento corticoide, los que hubiesen tomado prednisona o equivalentes a una dosis de 15 mg o más durante 3 ó 4 semanas.

Tratamiento con otro inmunosupresor.

Localización del proceso:

Se clasificaron los pacientes en este apartado según los órganos afectados, evidenciados clínica, radiológica o microbiológicamente y no considerando solo aquellos de los que procediesen las muestras con cultivo positivo.

Miliar. Se incluyeron como tales aquellos pacientes con afectación de tres o más órganos o con diseminación hematógena, diagnosticada por cultivo o por radiología torácica.

Mixtos. En los casos en que existía afectación pulmonar activa (clínica, radiológica o microbiológica) junto con afectación de otros órganos se clasificaron como de localización mixta, diferenciándolos posteriormente según el segundo órgano afecto.

Las restantes localizaciones respondían al órgano del que procedía la muestra que condujo al diagnóstico, descartando la existencia al menos clínica de afectación de otro órgano.

Muestra: El producto biológico en el que se aísla el germen por primera vez (igual que para la fecha de diagnóstico).

Baciloscopia: En las muestras obtenidas se procedió a la tinción de Ziehl - Neelsen y la de Auramina - rodamina.

Se etiquetaron como positiva o negativa, referido a las primeras muestras y no solo a la primera obtenida.

Identificación: Los cultivos se realizaron en medio de Lowenstein - Jensen, previa homogeneización y centrifugación de la muestra. La identificación definitiva de las micobacterias crecidas, se llevó a cabo en diferentes laboratorios a lo largo de los distintos años del estudio, existiendo cepas identificadas en el propio laboratorio del hospital de Soria, (enviando a otros centros las micobacterias no tuberculosas para su identificación definitiva) otras en el Hospital Clínico Universitario (HCU) de Zaragoza, en el Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias (CNMVIS) de Majadahonda (Madrid) y en el Instituto Carlos III (Madrid).

1-1-1983 a 13-4-1985: Instituto Carlos III

13-4-1985 a 26-9-1988: CNMVIS

26-9-1988 a 13-7-1990: Soria

25-7-1990 a 8-5-1992: HCU Zaragoza

8-5-1992 a 31-12-1993: CNMVIS.

Sensibilidad a fármacos: Se realizó estudio de resistencias a los fármacos antituberculosos, aunque no se dispuso de dicho estudio para todas las cepas crecidas. Las enviadas al centro nacional de Majadahonda se estudiaron de forma sistemática, pero en los restantes centros, solo se hacía estudio de resistencias cuando era solicitado por existir sospecha de su existencia.

Se registraron únicamente las resistencias a los fármacos más frecuentemente usados: INH, RIF, PZN, EMB y SM.

Tiempo hasta el diagnóstico: Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la recogida de la primera muestra que crece. Se contabilizó en días, agrupándolos posteriormente en los siguientes intervalos: <1 mes, 1-3 meses, 3-6 meses, 6 meses -1 año, 1-2 años y >2 años. (128, 130)

Clínica: Se registraron en el citado apartado los principales síntomas que llevaron al paciente a consultar al médico.

Alteración radiológica:

Mínima; Lesiones infiltrativas o nodulares de tenue densidad en las que no se observe cavidad. O bien no existen lesiones radiológicas pulmonares, pero existen bacilos, al menos por cultivo, en el esputo o lavado gástrico.

Moderada; Lesiones infiltrativas o nodulares de tenue densidad que pueden afectar al volumen total de un pulmón, o al equivalente de ambos. O lesiones infiltrativas o nodulares, densas y confluyentes; limitadas en extensión a 1/3 del volumen del pulmón. Si existen cavidades, deben ser menores de 4 cm de diámetro.

Avanzada; Todas las lesiones de mayor extensión que las anteriores.

Adoptando la clasificación de la extensión de las lesiones pulmonares según la National tuberculosis and Respiratory diseases association. (149)

Además se registró aparte la existencia o no de cavernas.

Pauta de tratamiento: Distinguimos 6 tipos de pautas diferentes de tratamiento:

Pauta 1, es la pauta standard de 6 meses, que administra durante los 2 primeros meses INH - RIF - PZN (reforzados con EMB y/o SM en casos en los que se sospeche resistencia a alguno de los otros fármacos) y los siguientes 4 meses con INH - RIF, alargándola a 9 meses en los pacientes seropositivos al VIH.

Pauta 2, es la pauta de 9 meses que se utiliza cuando no se da PZN en la fase inicial, esta administra INH - RIF durante los 9 meses, reforzados con EMB o SM si se sospecha o existe elevada probabilidad de resistencia a INH, aunque en España por prudencia se utiliza extensamente.

Pauta 3, a utilizar cuando no puede administrarse RIF, por resistencia o efectos secundarios, sustituyendo este medicamento por EMB en la pauta standard de 6 meses y alargar esta pauta hasta los 12 meses, quedando pues INH - EMB - PZN durante los 2 primeros meses e INH - EMB los 10 restantes.

Pauta 4, es la situación similar a la de la pauta 3 pero en este caso el fármaco que no puede utilizarse es la INH y se sustituye también por EMB, quedando 2 meses EMB - RIF - PZN y 10 con EMB - RIF.

Pauta 5, es la primitiva pauta de 18-24 meses en la que no se utilizaban ni RIF ni PZN, administrándose INH - EMB - SM durante los 2-3 primeros meses y INH - EMB hasta completar los restantes 18-24 meses.

Pauta 6, incluyendo en esta, otras diferentes combinaciones. (10, 31, 74-76, 140)

Tiempo de tratamiento: se refiere al tiempo que se prescribió el tratamiento, independientemente del cumplimiento.

Tiempo hasta el inicio del tratamiento: Tiempo transcurrido desde la recogida de la primera muestra que crece hasta que se inicia la toma de fármacos antituberculosos.

Tratamiento correcto: Se establecieron 3 categorías en cuanto a la pauta de tratamiento que había sido indicada, independientemente del cumplimiento que se hiciera posteriormente de la misma, aunque valorando las resistencias a fármacos o la existencia de otros factores que hiciesen modificar las pautas. Se etiquetaron como:

Insuficiente, cuando bien la duración o el número o combinación de fármacos no era suficiente para asegurar a priori la curación del proceso, según las pautas establecidas previamente.

Suficiente, cuando el tratamiento establecido se ajustaba a alguna de las pautas anteriormente citadas, en combinación de fármacos y tiempo de tratamiento.

Excesivo, se consideró el tratamiento como excesivo si el número de fármacos o el tiempo de tratamiento sobrepasaba las pautas recomendadas sin existir otros factores (resistencias, infección por VIH, etc.) que justificasen dicha modificación de la pauta.

Efectos secundarios del tratamiento: Se recogieron los fármacos que produjeron efectos secundarios, pero solo aquellos que obligaron a cambiar pauta de tratamiento.

Tiempo de seguimiento: se registró en meses la duración del seguimiento del paciente realizado ambulatoriamente.

Fin de tratamiento: Siguiendo a Caminero (11) establecimos 7 diferentes categorías en relación a la situación del enfermo en relación al tratamiento:

No tratado; cuando no se le ha administrado tratamiento por no ser conscientes del diagnóstico, al no haberse recibido el resultado del cultivo.

Curado; Cuando se ha cumplimentado adecuadamente el tratamiento y existe confirmación microbiológica de la curación del proceso.

Tratamiento completo; Si tras finalizar el mismo y existir mejoría clínica no disponemos de confirmación microbiológica de curación, bien por no solicitarse o por que la obtención de la muestra resulte imposible tras el tratamiento.

Fallecimiento; se registró como tal el que se produjo durante el periodo de tratamiento, aunque en ocasiones pudiera atribuirse a otras causas. No se contabilizaron las muertes producidas posteriormente.

Fracaso del tratamiento; cuando existía confirmación microbiológica de cultivos positivos una vez finalizado un tratamiento completo.

Abandono; cuando el paciente por su voluntad rechazaba la toma de tratamiento o no completaba el mismo.

Traslado; si el paciente era trasladado a algún centro hospitalario de referencia o a otra ciudad por otros motivos.

No seguimiento; cuando el paciente no completaba su seguimiento clínico al menos durante el tiempo de tratamiento.

Recaídas: se registró la existencia o no de un nuevo proceso tuberculoso de igual o diferente localización con confirmación microbiológica, posterior a la finalización del tratamiento del primer episodio.

Estudio de contactos: se registró la existencia o no de estudio de contactos en la historia clínica o en el registro de contactos que se realizaba en la consulta de neumología. En los casos en que se había realizado, se contabilizó el número de personas estudiadas, el número de personas con reacción tuberculínica positiva y el número de nuevos casos de enfermedad detectados. Así mismo se contabilizó el número de casos a los que se les indicó la toma de quimioprofilaxis tanto primaria como secundaria.

2.2.2. Análisis estadístico

Los datos recogidos en la ficha se introdujeron en una base de datos computerizada (DBASE III-PLUS) para su posterior manejo estadístico. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS-PC. (150)

En el análisis estadístico para las variables cuantitativas, se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión más relevantes: Media (X), Desviación Standard (SD), y Amplitud del rango @. Para las variables cualitativas se calcularon las distribuciones de frecuencias.

Para valorar la existencia de relación entre dos variables cualitativas, se utilizó la prueba de χ^2 (Ji-cuadrado) para grupos independientes, tomando como significativo un valor de p menor a 0,05. En las tablas de contingencia 2 x 2 se aplicó la corrección de Yates, y si los efectivos esperados eran inferiores a 5 o el total de efectivos observados era inferior a 20, se calculó la significación mediante la prueba exacta de Fisher, tomando el valor bilateral de la misma. (151 -153)

Cuando se trataba de analizar la relación entre una variable cualitativa con 2 categorías y una cuantitativa, utilizamos la comparación de dos medias para grupos independientes mediante la prueba t de Student-Fisher:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}} \longrightarrow t_{n_1+n_2-2; \alpha}$$

verificando que la variable siguiese una ley normal mediante la prueba z:

$$z = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}} \longrightarrow Z\alpha$$

Asumíamos la normalidad, sin su verificación cuando las muestras eran suficientemente grandes (ambos grupos tengan 30 ó más casos), pues entonces la distribución muestral de la diferencia entre las medias sigue una ley Normal, sea cual sea la distribución de probabilidad de la variable estudiada.

Posteriormente comprobábamos la igualdad de variancias con la prueba F bilateral de la ley de Snedecor, estimando el valor de la variancia cuando se verificaba la igualdad de las mismas, mediante la siguiente fórmula:

$$s^2 = \frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

O bien en el caso de variancias diferentes se calcula t como si se tratara de la prueba z y se utilizan un número de grados de libertad corregido.

Cuando el resultado de la prueba t de Student-Fisher resultó significativo, calculamos el intervalo de confianza de la diferencia entre las medias. (153)

Cuando la relación a analizar era entre una variable cualitativa con k categorías y una variable cuantitativa utilizamos la técnica del Análisis de la Variancia, previamente verificamos la homogeneidad de variancias mediante el test de Levene. Si se confirmaba la igualdad de las mismas, realizábamos la comparación de las k medias mediante el análisis de la variancia:

$$F = ns_v^2 / s^2$$

siendo k-1 y N-k los grados de libertad de la variancia del numerador y del denominador respectivamente.

Cuando no existía homogeneidad entre las variancias, utilizamos test no paramétricos al tratarse de grupos de desigual tamaño, en los que la vulneración de dicho supuesto puede modificar de forma importante el valor p del grado de significación, utilizando la prueba de Kruskal-Wallis. (153)

$$H = \frac{\sum n_i (R_i - R)^2}{n(n+1)/12} \chi^2_{k-1; \alpha}$$

El análisis de series cronológicas, con el que valoramos la evolución a lo largo del tiempo, es decir la tendencia de la incidencia de tuberculosis en los años estudiados. Este análisis lo realizamos por el método analítico, ajustando la tendencia a un polinomio de primer grado: $y = a + bx$; dicho ajuste se realiza mediante el cálculo de las siguientes ecuaciones:

$$\sum y_i = aN + b\sum x$$

$$\sum y_i x_i = a\sum x_i + b\sum x_i^2$$

x_i = n^o de orden de los años estudiados,

y_i = tasa o n^o de casos de cada año.

Se realizó calculo de las tasas de Incidencia mediante la fórmula:

$$\text{Tasa de Incidencia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos nuevos en 1 año}}{\text{Población expuesta en ese año}} \times 10^5$$

Posteriormente se realizó el ajuste de las tasas anuales obtenidas, tomando como población estándar la población mundial dada por la O.M.S. (154).

Así mismo calculamos la densidad de Incidencia mediante la fórmula (155):

$$\text{Densidad de Incidencia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos nuevos en n años}}{(P_1 + P_2) / 2 \times n} \times 10^5$$

P_1 = Población al inicio del periodo.

P_2 = Población al final del periodo.

3. RESULTADOS

3.1. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

En total fueron 199 pacientes los incluidos en el estudio. Las micobacterias crecidas en los cultivos y los años en que fueron diagnosticados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Micobacterias crecidas

AÑO	Micobacterium tuberculosis		Otras micobacterias									
	n ^o	%	A		B		G		S		PnT	
	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%
1983	3	60	2	40								
1984	4	100										
1985	20	100										
1986	18	100										
1987	13	92,8	1	7,2								
1988	12	85,8	1	7,1							1	7,1
1989	18	85,7									3	14,3
1990	25	96,1									1	3,9
1991	18	90,0			1	5,0	1	5,0				
1992	22	91,6			1	4,2			1	4,2		
1993	33	100										

A = *M. avium-intracelulare*, B = *M. bovis*, G = *M. gordonae*, S = *M. scrofulaceum*, PnT = *Micobacterium* probablemente no tuberculosas (sin confirmación definitiva).

En la tabla 14 aparecen los datos más relevantes de los casos en los que crecieron micobacterias distintas a *Micobacterium tuberculosis*.

Tabla 14. Datos de los casos con micobacterias diferentes a *Micobacterium tuberculosis*

Caso	Año	Tipo	Muestra	Tinción	Edad	Sexo	Comarca	VIH	L	R	Fin tto
1	1983	A	Esputo	+	24	V	Pinares	-	Miliar	No	Fallece
2	1983	A	Esputo	+	14	V	Pinares	-	Miliar	No	Fallece

Estudio Clínico-Epidemiológico de la Tuberculosis en la provincia de Soria. 1985-1995

Caso	Año	Tipo	Muestra	Tinción	Edad	Sexo	Comarca	VIH	L	R	Fin tto
3	1987	A	Ganglio	+	4	V	Agreda	-	Ganglio	Todos	2
4	1988	A	Biop.Piel	-	53	V	Soria C.	-	Piel	No	0
5	1988	PnT	Espuito	-	67	M	?	?	Pulmonar	No	0
6	1989	PnT	Espuito	-	83	M	Soria C.	-	Pulmonar	No	Fallece
7	1989	PnT	Espuito	-	29	M	Soria C.	-	Pulmonar	No	0
8	1989	PnT	Ganglio	-	50	V	T.altas	-	Ganglio	No	2
9	1990	PnT	Espuito	-	26	V	Toxicom	+	Pulmonar	No	Abandono
10	1991	B	Espuito	+	25	M	Arcos	-	Pulmonar	PZM	2
11	1991	G	Orina	-	55	M	Soria C.	-	Urinario	No	—
12	1992	B	Espuito	-	40	V	Soria C.	-	Pulmonar	PZM	2
13	1992	S	Espuito	-	63	V	Soria C.	-	Pulmonar	Todos	—

A = *M. avium-intracelulare*, B = *M. bovis*, G = *M. gordonae*, S = *M. scrofulaceum*,

PnT = M. Probablemente no tuberculosas (sin confirmación definitiva),

V=varon, M=mujer, L=Localización de la enfermedad,

R = Resistencias, Todos = INH+RIF+SM+EMB+PZM,

2 = tratamiento completo sin control microbiológico,

0 = No tratado por no ser conscientes del diagnóstico o no considerarlo patógeno,

— = No tratado por ser saprófito.

De los casos con micobacterias no tuberculosas, 1 de ellos tenía serología positiva al VIH, siendo uno de los casos sin identificación definitiva.

El resto del análisis estadístico de los resultados lo referimos únicamente a los 186 casos de *Micobacterium tuberculosis*. De estos, hubo 4 en los que no se pudo obtener su historia clínica, disponiendo únicamente de datos recogidos en las fichas de microbiología, por lo que para gran parte de los datos el total de enfermos será 182.

3.1.1. Datos sociodemográficos

3.1.1.1. Distribución de casos

En la tabla 15 y figura 2 exponemos la distribución de los casos en los años del estudio, porcentaje respecto al total, tasas ajustadas y tasas por 100.000 habitantes y año para cada año y densidad de incidencia.

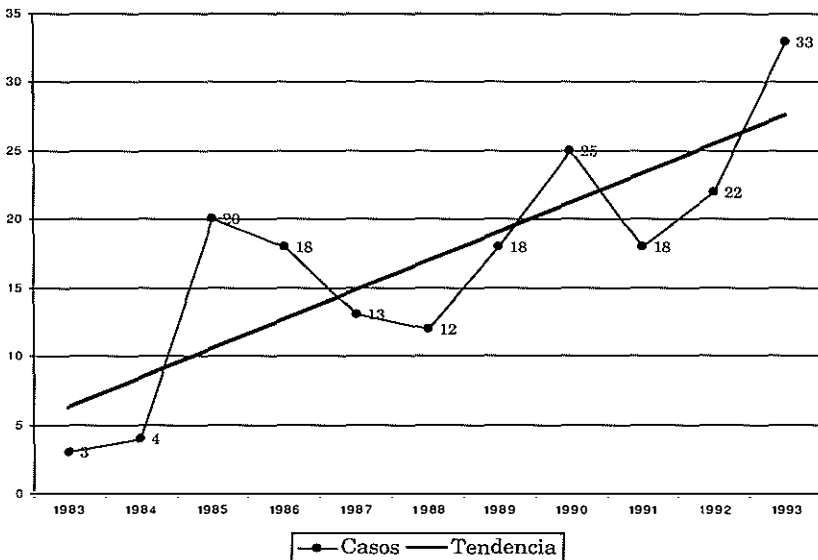
Tabla 15. Casos por año de estudio.

Año	Casos	Porcentaje	Tasas ajustadas	Tasa/105h. /año
1983	3	1,61	3,8	3.1
1984	4	2,15	4,0	4.1
1985	20	10,75	18,5	20.5
1986	18	9,67	15,74	18.4
1987	13	6,99	8,21	13.3
1988	12	6,45	9,01	12.3
1989	18	9,67	13,91	18.4
1990	25	13,44	23,5	25.6
1991	18	9,67	15,9	18.4
1992	22	11,83	18,81	22.5
1993	33	17,74	28,4	33.8
Total	186	100		17.3*

* Densidad de incidencia

La recta de la de la distribución anual de casos fue $y = 3,3 + 2,33x$.

Figura 2: Casos por año



3.1.1.2. Edad y sexo

De los 186 casos, 136 fueron varones (73,1%) y 50 mujeres (26,9%), lo que supone una relación 2,72:1 y la diferencia resultó estadísticamente significativa $\chi^2 = 39,76$ $p < 0,00005$.

La edad osciló entre 1 y 89 años, con una media de $47,58 \pm 21,8$ años.

La distribución por grupos de edad y sexo, la relación entre sexos y la densidad de incidencia por grupos de edad para cada año se muestra en la tabla 16. Existen diferencias significativas en ésta distribución, pudiendo establecerse 3 grupos de edad homogéneos en cuanto al sexo: 1 - 24 años, con igual proporción de casos para ambos sexos ($\chi^2 = 0,07$ y $p = 0,96$), de 25 - 74 años, en el que tampoco existían diferencias entre los intervalos de edad agrupados ($\chi^2 = 2,38$ y $p = 0,66$) con predominio del sexo masculino en estas edades y un tercer grupo de mayores de 75 que sí diferirían significativamente (prueba exacta de Fisher $p = 0,019$), con igual proporción de casos de ambos sexos en el grupo de 75 - 85 y solo mujeres en el de mayores de 85.

Tabla 16: Distribución por edad y sexo

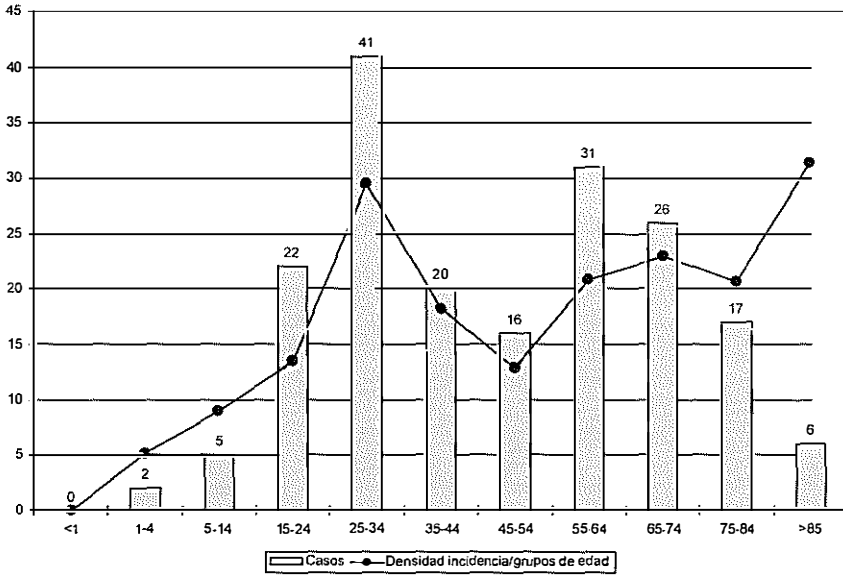
<i>Edad</i>	<i>Hombres</i>		<i>Mujeres</i>		<i>Total</i>		<i>Relación</i>	<i>DI/grupos de edad</i>
	<i>nº</i>	<i>%</i>	<i>nº</i>	<i>%</i>	<i>nº</i>	<i>%</i>		
<1								
1-4	1	50	1	50	2	1,1	1:1	5,11
5-14	3	60	2	40	5	2,7	1,5:1	3,94
15-24	12	54,5	10	45,5	22	11,8	1,2:1	13,46
25-34	34	82,9	7	17,1	41	22	4,8:1	29,48
35-44	18	90	2	10	20	10,8	9:1	18,19
45-54	13	81,2	3	18,8	16	8,6	4,3:1	12,92
55-64	26	83,9	5	16,1	31	16,7	5,2:1	20,74
65-74	19	73,1	7	26,9	26	14	2,7:1	22,99
75-84	10	58,8	7	41,2	17	9,1	1,4:1	20,64
>85	0		6	100	6	3,2	0:6	31,34

DI = Densidad de incidencia

$\chi^2 = 30,20$ y $p = 0,0004$

En la figura 3 representamos la distribución por grupos de edad en casos y densidad de incidencia por grupos de edad.

Figura 3. Casos/densidad de incidencia por grupos de edad



En las figuras 4 a 13 reflejamos la distribución por grupos de edad, casos y tasas por 100.000 habitantes para cada grupo etario, en cada año.

Figura 4. 1983

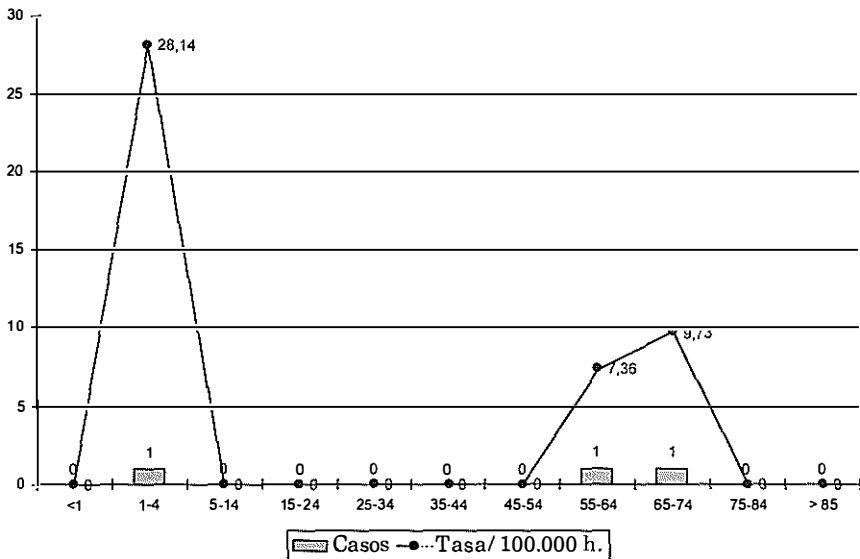


Figura 5. 1984.

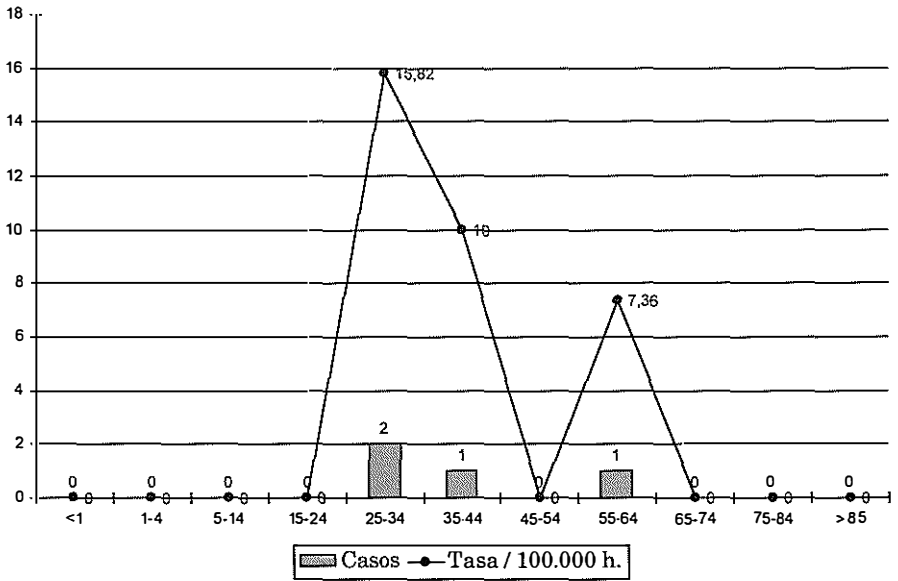


Figura 6. 1985.

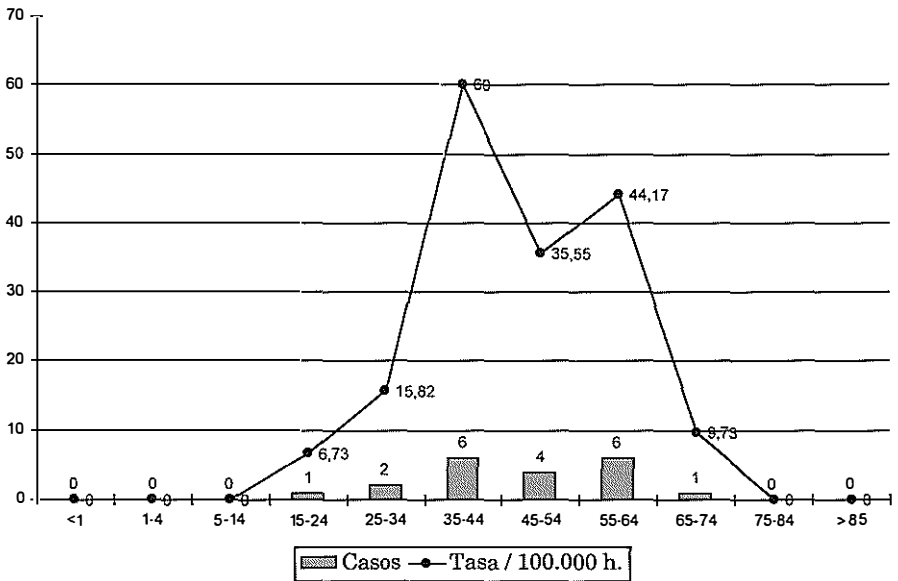


Figura 7. 1986.

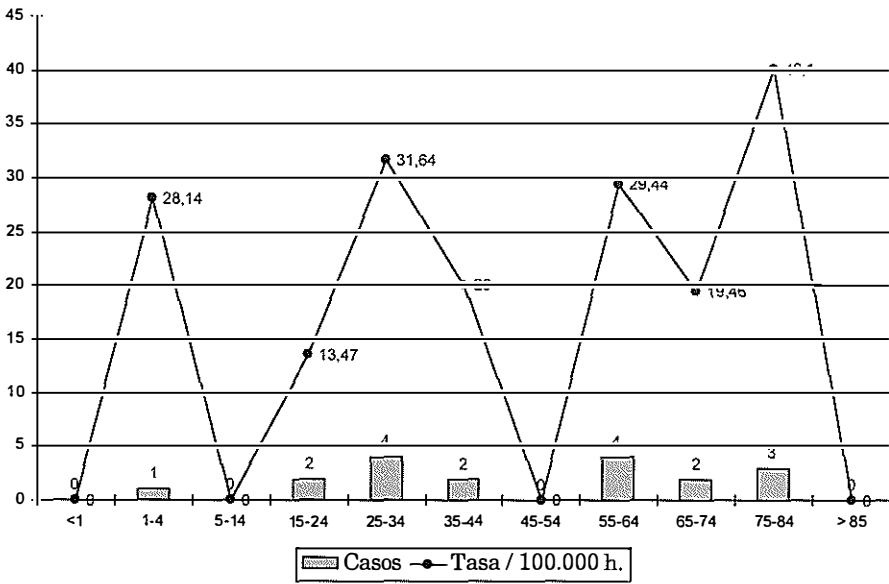


Figura 8. 1987.

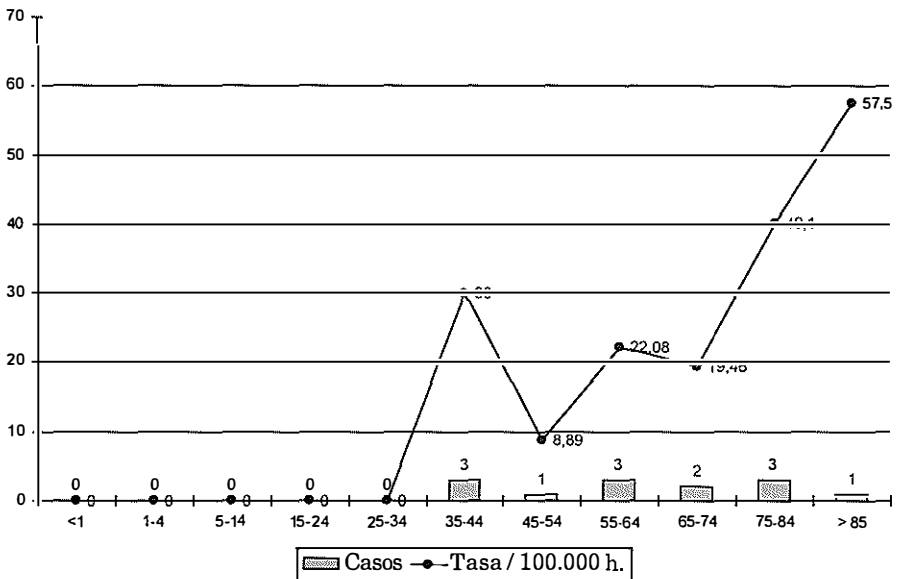


Figura 9. 1988.

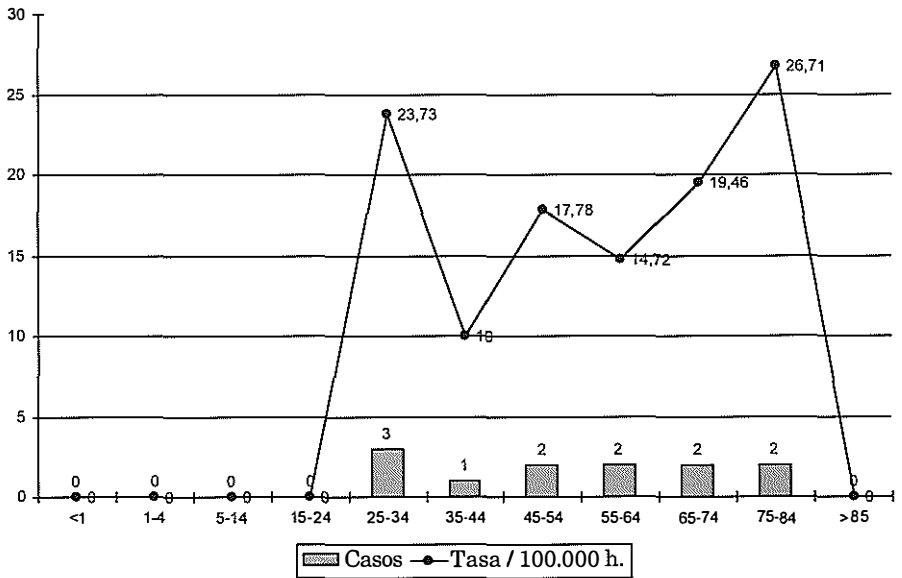


Figura 10. 1989.

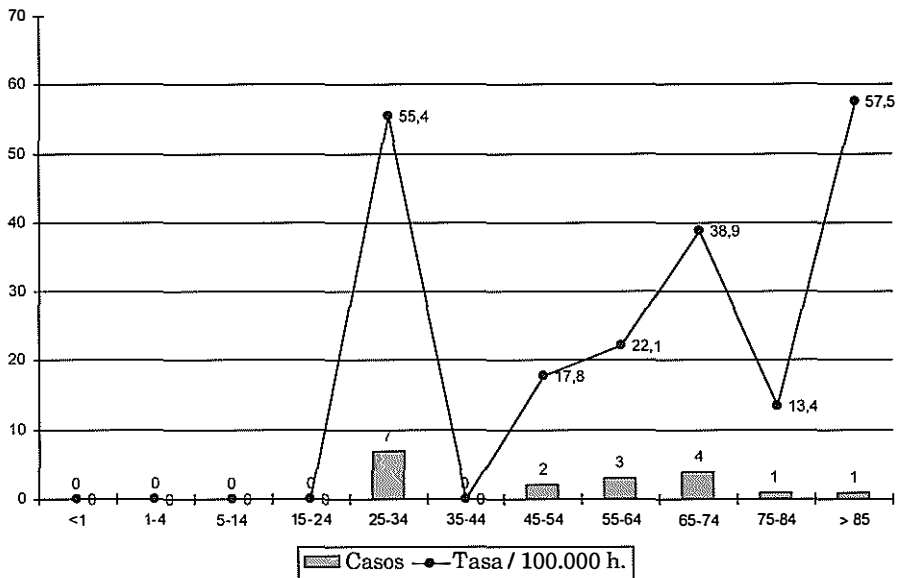


Figura 11. 1990.

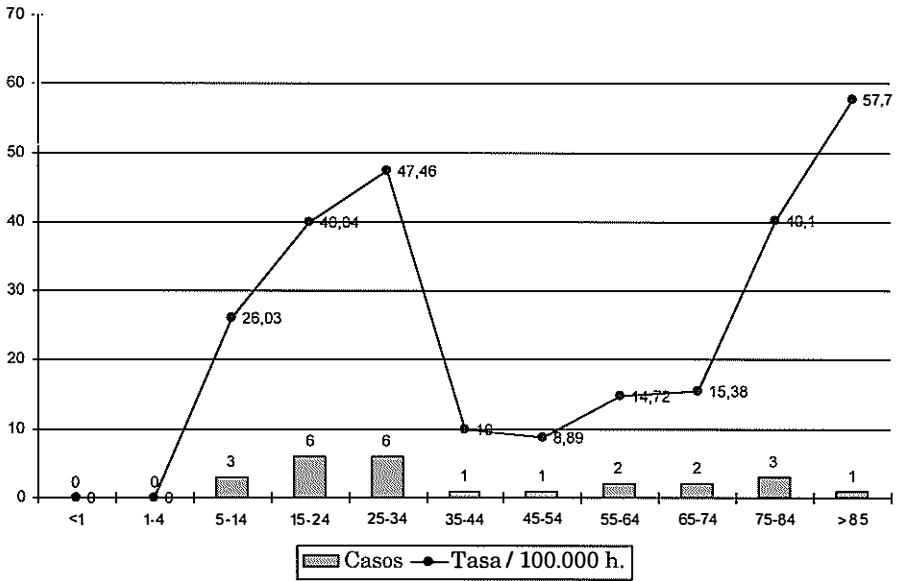


Figura 12. 1991.

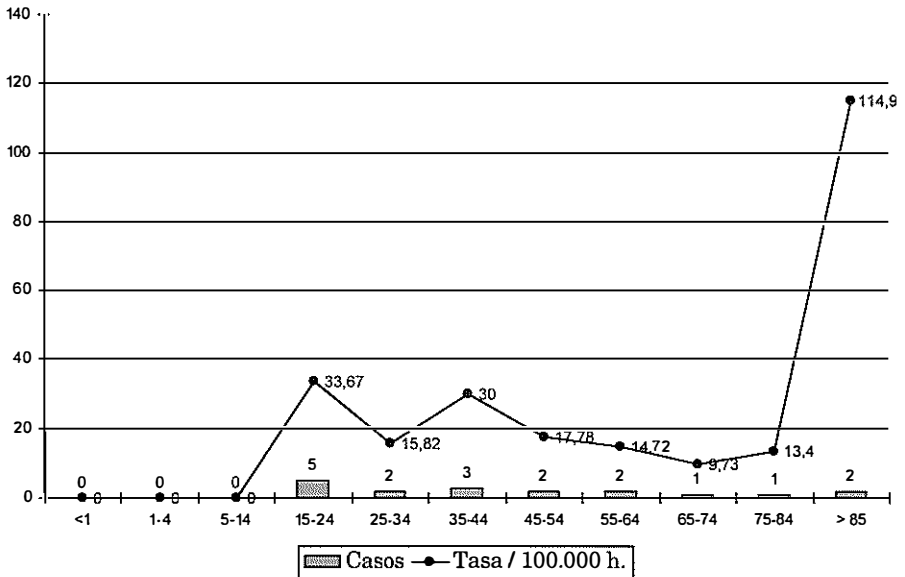


Figura 13. 1992.

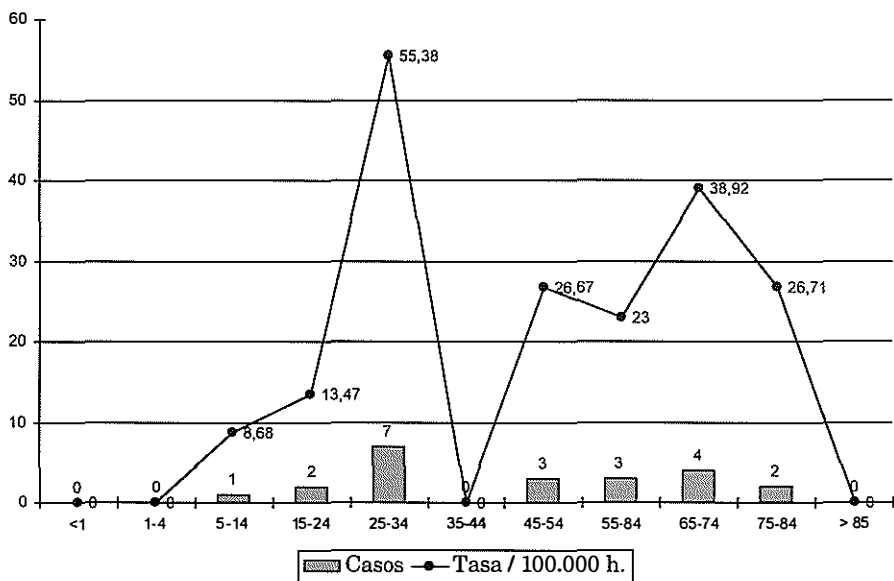
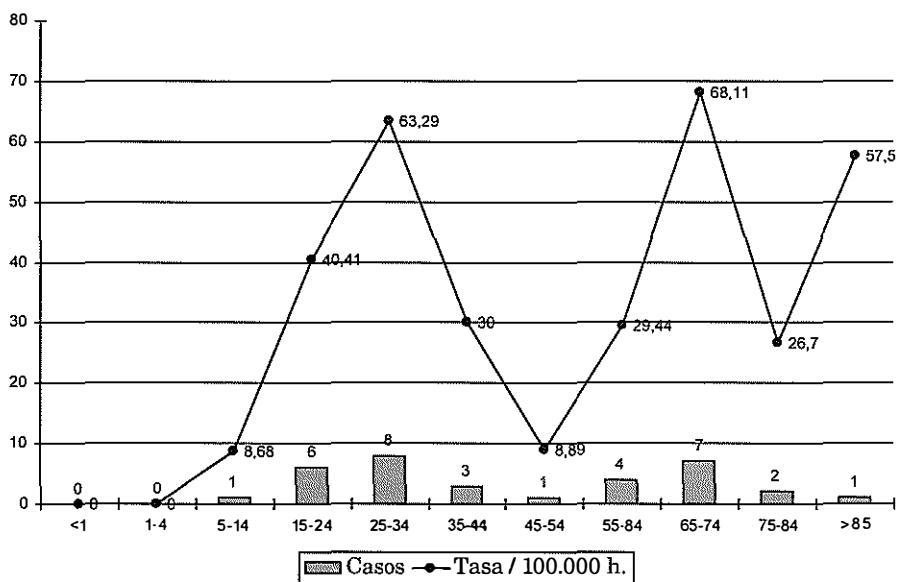


Figura 14. 1993.



3.1.1.3. *Lugar de residencia*

De los 183 pacientes de los que dispusimos de su lugar de residencia habitual, 59 pacientes (32,24 %) correspondían al medio urbano, 95 (51,91 %) al medio rural, los restantes 29 (15,85%) a otros lugares de residencia (presos, centro de toxicómanos, etc.). En la tabla 17 mostramos su distribución en las diferentes comarcas y lugares especiales de residencia.

Tabla 17: Distribución por Comarcas. Casos/Densidad de Incidencia/año

<i>Comarcas</i>	<i>Casos</i>		<i>Densidad de Incidencia/año</i>
	<i>n^o</i>	<i>%</i>	
Agreda	10	5,38	9,37
Almazán	12	6,45	10,89
Arcos de Jalón	15	8,19	26,07
Burgo de Osma	16	8,6	9,62
Gomara	2	1,08	4,22
Pinares	25	13,4	17,93
T. Altas / V. Tera	5	2,73	13,41
Soria rural	10	5,38	15,60
Soria capital	59	32,2	17,02
Prisión	18	9,83	
C. toxicómanos	8	4,37	
Desplazados	2	1,09	
Transeúnte	1	0,54	
Desconocida	3	1,63	

La distribución de los casos en las diferentes comarcas a lo largo de los años del estudio se observa en la tabla 18 y 19.

Tabla 18: Distribución por comarcas y años. Casos

<i>Comarcas</i>	<i>83</i>	<i>84</i>	<i>85</i>	<i>86</i>	<i>87</i>	<i>88</i>	<i>89</i>	<i>90</i>	<i>91</i>	<i>92</i>	<i>93</i>
Agreda			1		1	2	2	1	1	1	1
Almazán		1	1	1	1		2	1	2	1	2
Arcos de Jalón	1			1				3	1	6	3
Burgo de Osma	1	1	1			1	1	3		3	5

Comarcas	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
Gomara			1								1
Pinares	1			3	3	4	1	9	2	1	1
T. Altas/V. Tera			3						2		
Soria rural			1	2				1	1	2	3
Soria capital		1	12	11	7	2	6	1	6	5	8
Prisión						2	2	4	2	2	6
C. de toxicómanos							4			1	3
Desplazados					1			1			
Transeúnte									1		
Desconocida		1				1		1			
RURAL *	3	2	8	7	5	7	6	18	9	14	16
URBANO *	0	1	12	11	7	2	6	1	6	5	8

(* = Agrupamos las comarcas rurales y no incluimos en Soria capital los pacientes de la prisión, del centro de toxicómanos, los desplazados y el transeúnte)

Tabla 19: Distribución por comarcas y años. Tasas 100.000 h/año

Comarcas	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
Agreda			10.31		10.31	20.62	20.62	10.31	10.31	10.31	10.31
Almazán		9.98	9.98	9.98	9.98		19.97	9.98	19.97	9.97	19.97
Arcos de Jalón	19.12			19.12				57.35	19.12	114.7	57.35
Burgo Osma	6.61	6.61	6.61			6.61	6.61	19.84		19.84	33.07
Gomara			23.19								23.19
Pinares	7.76			23.27	23.27	31.03	7.76	69.82	15.51	7.76	7.76
T. Altas/V. Tera			88.49						58.10		
Soria rural			17.16	34.33				17.16	17.16	34.33	51.49
Soria capital		3.17	38.09	34.91	22.22	6.35	19.04	3.17	19.04	15.87	25.39
RURAL (*)	4.53	3.02	12.08	10.57	9.06	13.59	18.12	34.73	18.12	25.67	37.75
URBANO (*)		3.17	38.09	34.91	22.22	6.35	19.04	3.17	19.04	15.87	25.39

(* = Agrupamos las comarcas rurales y no incluimos en Soria capital los pacientes de la prisión, del centro de toxicómanos, los desplazados y el transeúnte)

3.1.1.4. **Tipo de vivienda**

El tipo de vivienda en la que residían los pacientes fue el siguiente.

Tabla 20: Distribución según el tipo de vivienda

<i>Tipo de vivienda</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
Familiar	150	80,6
Prisión	18	9,7
Centro de toxicómanos	8	4,3
Residencia de ancianos	2	1,2
Cuartel	1	0,6
Otras viviendas colectivas	3	1,6
Desconocida	4	2,2

3.1.1.5. **Profesión**

Se registraron las profesiones de los pacientes específicamente agrupándolas posteriormente por sectores profesionales, como se representa en la tabla 21.

Tabla 21: Distribución según actividad profesional

<i>Profesión</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>	<i>Sector</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
Agricultura	11	5,91	1º	15	8,06
Minería	3	1,61			
Ganadería	1	0,54			
Metal	2	1,07	2º	30	16,13
Construcción	13	6,99			
Transporte	2	1,07			
Hostelería	7	3,76			
Comercio	6	3,22			
Administración	4	2,15	3º	12	6,45
RHB toxicómanos	2	1,07			
Enseñanza	1	0,54			
Autónomos	5	2,69	Otros	88	47,31
Jubilado	42	22,58			
Sus labores	11	5,91			
Estudiantes	15	8,06			
Lactante	2	1,07			
Preso	18	9,68			
Desconocido	41	22,04			

3.1.1.6. Antecedente de contacto tuberculoso.

En la siguiente tabla desglosamos la existencia de antecedente de contacto con algún otro caso de tuberculosis.

Tabla 22. Antecedente de contacto tuberculoso

<i>Contacto</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
No consta	77	41,4
No	68	36,6
Si	41	22

3.1.1.7. Antecedente personal de TBC.

En la tabla 23 mostramos los antecedentes de haber padecido algún otro episodio de tuberculosis.

Tabla 23. Antecedentes personales de TBC

<i>Antecedentes personales de TBC</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
No consta	13	7
No	126	67,7
Seguro	24	12,9
Posible	12	6,5
Probable	11	5,9

3.1.1.8. Tratamiento recibido en proceso TBC previo.

De los 47 pacientes en los que existían antecedentes de haber padecido otro episodio tuberculoso, se analizó el tratamiento recibido en dicho proceso como se aprecia en la siguiente tabla.

Tabla 24: Tratamiento recibido en el proceso TBC previo

<i>Tratamiento</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
No sabe	7	14,9
Completo	12	25,5
Incompleto	7	14,9
Abandono	7	14,9
No	14	29,8

3.1.1.9. Vacunación antituberculosa.

Sólo 16 (8,79%) de los 182 casos, conocían su estado vacunal en relación a la enfermedad, 3 (1,65%) habían sido vacunados, mientras que 13 (7,14%) aseguraban no haberlo sido, desconociéndolo los restantes 166 pacientes (91,20%).

3.1.2. Factores de riesgo

En lo referente a estos apartados, el total de enfermos se considerará 182. De estos, 51 (28%) no presentaban factor de riesgo alguno, ascendiendo a 86 (47,3%) si no teníamos en cuenta los hábitos tóxicos, mientras que los restantes 131 (72%) padecían uno o más Tabla 25.

Tabla 25. Frecuencia de factores de riesgo y hábitos tóxicos

FACTOR	N ^o casos	%
Ulcus / Gastritis	30	16,48
Gastrectomía	6	3,30
Diabetes	8	4,40
EPOC	37	20,33
Silicosis	6	3,30
Infección VIH	25	13,74
SIDA	16	8,79
Tto. corticoideo	3	1,65
Tto. inmunosupresor	6	3,30
Enf. Debilitante	12	6,59
Neoplasias *	10	5,49
Hepatopatía	8	4,40
Hábitos tóxicos *	106	58,24
Tabaco	93	51,10
Alcohol	46	25,27
ADVP y otras	23	12,64

(* = Datos que aparecen desglosados en tablas posteriores)

En cuanto al diagnóstico de positividad al VIH, en 2 de los casos, se estableció coincidentemente con el de enfermedad tuberculosa o a raíz del mismo.

De los casos con SIDA, en 11 de ellos (6,04%) se había establecido el diagnóstico previo al padecimiento del proceso tuberculoso y en 5 (2,75%), que representaban el 31,25% de los casos de SIDA, el proceso tuberculoso fue el criterio que estableció dicho diagnóstico.

En las tablas 26 desglosamos las neoplasias según su localización.

Tabla 26. Neoplasias

<i>Neoplasia</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>	<i>Diagnóstico coincidente</i>
Gástrica	3	1,65	1
Pulmonar	2	1,10	2
Mesotelioma	1	0,55	1
Laríngea	1	0,55	1
Colon	1	0,55	
Piel	1	0,55	
Utero	1	0,55	1

Establecimos 4 grupos según la existencia de más de un hábito tóxico, que reflejamos en la siguiente Tabla.

Tabla 27. Casos con más de un hábito tóxico

<i>Hábitos tóxicos</i>	<i>nº casos</i>	<i>%**</i>
Tabaco + Etilismo + ADVP	2	1,10
Etilismo + ADVP*	0	0
Tabaco + Etilismo*	38	20,88
Tabaco + ADVP*	14	7,70

* = Sin contar los casos en que se asocian los tres hábitos

** = Porcentaje de los 182 pacientes con historia.

3.1.3. Estudio clínico

3.1.3.1. Tiempo desde el inicio de los síntomas

El tiempo transcurrido desde que se inician los síntomas atribuibles a TBC hasta que se establece el diagnóstico de la misma fue en promedio de 120,968 ± 244,72 días, variando de 0 a 2016 (5,5 años).

En la tabla 28 distribuimos los pacientes en grupos según el tiempo hasta el diagnóstico.

Tabla 28. Demora diagnóstica. Intervalos de tiempo

<i>Demora</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>% acumulado</i>
< 1mes	71	39,01	39,01
1-3 meses	59	32,42	71,43
3-6 meses	29	15,93	87,36
6 meses-1 año	15	8,24	95,6
1-2 años	4	2,20	97,8
>2 años	4	2,20	100

3.1.3.2. Síntomas y signos clínicos.

Salvo en 3 casos (1,65 %) en los que el diagnóstico se hizo como consecuencia de estudio de contactos o campañas de screening. Los restantes pacientes presentaron diferente sintomatología o signos clínicos que les motivaron a consultar y que resumimos en la tabla 29 por orden de frecuencia. La mayoría de los pacientes presentaban más de uno de ellos.

Tabla 29. Frecuencia de hallazgos clínicos

<i>Hallazgo clínico</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Alteración radiológica	155	85,16
Tos	114	62,64
Fiebre	110	60,44
Adelgazamiento	91	50,00
Astenia	88	48,35
Expectoración	79	43,41
Dolor torácico	45	24,72
Disnea	34	18,68
Hemoptisis	26	14,28
Sudoración nocturna	21	11,54
Síndrome miccional	20	11,00
Dolor óseo	20	11,00
Orquiepididimitis	11	6,04
Adenopatías	11	6,04

<i>Hallazgo clínico</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Dolor renoureteral	8	4,40
Hematuria	8	4,40
Síntoma neurológico	5	2,75

3.1.3.3. *Intradermorreacción de mantoux.*

La prueba de mantoux figuraba como realizada en 71 pacientes (38,17%), resultando negativa en aproximadamente la mitad de ellos 35 (49,30%) y positiva en los 36 (50,70%) restantes.

3.1.3.4. *Localización de la enfermedad.*

La distribución de los casos según la localización del proceso, desglosando las extrapulmonares y mixtas se muestra en la siguiente tabla. Las formas mixtas fueron todas de asociación con pulmonar.

Tabla 30. Localización de la enfermedad

<i>Localización</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
Pulmonar	110	59,1
Extrapulmonar	41	22,0
Genitourinaria	19	10,2
Osteoarticular	8	4,3
Pleural	6	3,2
Ganglionar	6	3,2
Meníngea	2	1,1
Mixtas (Pulmón +)	17	9,1
Genitourinaria	5	2,7
Osteoarticular	1	0,5
Pleural	4	2,2
Pericárdica	4	2,2
Ganglionar	3	1,6
Miliar	18	9,7

3.1.3.5. *Afectación de la radiología torácica.*

Hubo afectación pulmonar en 145 (77,95%) pacientes (pulmonares, miliares y mixtas), con diferente alteración radiológica.

3.1.3.5.1. *Grado de alteración radiológica*

En la siguiente tabla presentamos la distribución según la afectación en la radiografía de tórax.

Tabla 31. Grado de afectación radiológica torácica

<i>Afectación radiológica</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Mínima	61	42,07
Moderada	44	30,34
Avanzada	36	25,83
Desconocida	4	2,76

3.1.3.5.2. *Existencia de cavernas.*

De los 141 casos con afectación radiológica pulmonar conocida, se apreciaba la existencia de cavernas en 50 de ellos (35,46%).

3.1.4. **Microbiología**3.1.4.1. *Tipo de muestra*

El tipo de muestra en la que apareció el primer crecimiento de *M. Tuberculosis* y por la que se estableció el diagnóstico, las representamos en la tabla 32 distribuidas según la positividad o no en la visión directa.

Tabla 32. Muestra y tinción por la que se obtuvo el diagnóstico

<i>Muestra</i>	<i>BK +</i>		<i>BK -</i>		<i>Total</i>	<i>%</i>
	<i>n^o</i>	<i>%</i>	<i>n^o</i>	<i>%</i>		
Espuito	80	67.23	39	32.77	119	64
Jugo gástrico	2	18.18	9	81.82	11	5.9
Aspirado bronquial	1	100			1	0.5
Orina	10	33.33	20	66.67	30	16.1
LCR			2	100	2	1.1
Líquido pleural	1	20	4	80	5	2.7
Biopsia pleural			2	100	2	1.1
Biopsia ganglio	3	60	2	40	5	2.7
Punción ganglio	1	50	1	50	2	1.1
Líquido sinovial			2	100	2	1.1

<i>Muestra</i>	<i>BK+</i>		<i>BK-</i>		<i>Total</i>	<i>%</i>
	<i>n°</i>	<i>%</i>	<i>n°</i>	<i>%</i>		
Exudado vertebral	1	50	1	50	2	1.1
Exudado óseo			4	100	4	2.2
Biopsia ósea			1	100	1	0.5
TOTAL	99	53,2	87	46,8	186	100

3.1.4.2. Resistencias.

Se realizó estudio de resistencias en 95 casos para INH, RMP, SM y EMB, y en 39 casos para PZM encontrándose resistencia a uno o más fármacos según figura en la siguiente tabla.

Tabla 33. Resistencia a fármacos

<i>FARMACO</i>	<i>Sensibles</i>	<i>%</i>	<i>Resistencia 1ª</i>		<i>Resistencia 2ª</i>	
			<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>
INH	90	94,74			3	3,16
RMP	95	100				
SM	90	95,79			3	3,16
EMB	95	100				
PZM	38	97,44	1*	2,56		
INH+SM			1	1,05		
Total			2	3,61	6	6,32

*(La cepa fue indiferente).

INH: Isoniacida, RMP: Rifampicina, PZM: Pirazinamida, SM: Estreptomicina, EMB: Etambutol.

3.1.5. Tratamiento

170 pacientes de nuestro estudio recibieron algún tipo de tratamiento. De los restantes, 1 se negó a recibirlo, 2 fueron trasladados antes de iniciar el mismo, 4 no lo recibieron, 5 fallecieron antes de su inicio.

3.1.5. Pauta de tratamiento

Las diferentes pautas administradas fueron las siguientes.

Tabla 34. Pautas de tratamiento utilizadas.

<i>Pauta</i>	<i>n° casos</i>	<i>%</i>
1	81	47,65
2	76	44,71

<i>Pauta</i>	<i>n° casos</i>	<i>%</i>
3	4	2,35
4	1	0,59
5	4	2,35
6	4	2,35

Los pacientes con serología positiva al VIH fueron tratados en su mayoría con la pauta 1 excepto dos casos en que se utilizó la pauta 2.

3.1.5.2. *Duración del tratamiento.*

Desglosamos el tiempo de tratamiento de cada pauta utilizada, en un caso este tratamiento tuvo una duración de 36 meses administrando la pauta 2. (Tabla 35).

Tabla 35. Tiempo de tratamiento para cada pauta

<i>Pauta</i>	3	6	8	9	10-12	13-15	18-21	>24
1		41	1	13+16*	3+3*	1*	2	1*
2		4	2	44+2*	17	4	1	2
3				2	3			
4				1				
5				2		1	1	
6	1	1			1	1		

* = Pacientes coinfectados por el VIH
Tiempo referido en meses

3.1.5.3. *Tiempo hasta el inicio del tratamiento.*

Desde la fecha de la recogida de la muestra por la que se estableció el diagnóstico, hasta el inicio del tratamiento, el tiempo transcurrido fue en promedio de $10,26 \pm 38,04$ semanas, variando de 0 días a 1 año. Distribuyéndose según se aprecia en la tabla 36.

Tabla 36. Demora del inicio del tratamiento. Intervalos de tiempo

<i>Tiempo (semanas)</i>	<i>n° casos</i>	<i>%</i>
0	128	75,3
1-4	27	15,8
5-8	11	6,5
9-12	2	1,2
>12	2	1,2
Total	170	100

3.1.5.4. *Adecuación del tratamiento.*

El tipo de pauta instaurada en relación al proceso del paciente se calificó en las siguientes categorías. (Tabla 37).

Tabla 37: Calificación del tratamiento instaurado

<i>Calificación</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>
Insuficiente	20	11,8
Adecuado	113	66,5
Excesivo	37	21,8

3.1.5.5. *Tipo de toma del tratamiento.*

De los 170 pacientes que recibieron tratamiento, se pautó en forma de toma única diaria a 130 (76,47%), mientras que a los 40 restantes (23,53%) se les pautó en tomas repartidas a lo largo del día.

3.1.5.6. *Efectos secundarios del tratamiento.*

Ocho pacientes (4,70%) presentaron efectos secundarios que requirieron la retirada del citado fármaco de la pauta del tratamiento, modificando la misma. Los medicamentos implicados figuran en la tabla 38.

Tabla 38. Fármacos con efectos secundarios

<i>Medicamentos</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>
INH	1	1,2
EMB	1	0,6
RMP	2	0,6
PZM	2	1,2
INH+RMP	2	1,2

INH: Isoniacida, RMP: Rifampicina, PZM: Pirazinamida, SM: Estreptomina, EMB: Etambutol.

Los efectos secundarios fueron 3 casos de alergia (1 a PZM, 2 a RIF), 1 caso de dispepsia (EMB), 1 caso de neurotoxicidad (INH), 3 casos de hepatotoxicidad (INH, PZM y INH+RIF) y 1 caso de púrpura debido a RIF (aparecen 9 casos porque 2 de ellos se dieron en el mismo paciente).

3.1.5.7. *Lugar de tratamiento.*

119 pacientes (69,4%) fueron ingresados para su diagnóstico e inicio del tratamiento, los restantes se les controló en las consultas externas del hospital del Insalud de Soria, excepto 4 casos, en 3 de ellos el seguimiento

se realizó en centros privados y en uno por su médico de cabecera, aunque el diagnóstico se realizó en todos los casos en el centro hospitalario. La estancia media fue de $24,15 \pm 37,66$ días, mostrando en la tabla 39 la distribución de casos por días de ingreso.

Tabla 39. Tiempo de estancia hospitalaria

<i>Nº DIAS</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>	<i>% acumulado</i>
1-10	42	35,3	35,3
11-20	40	33,6	68,9
21-30	19	16	84,9
31-40	8	6,7	91,6
41-50	2	1,7	93,3
> 50	8	6,7	100

3.1.5.8. Clasificación tras el fin del tratamiento.

Según la evolución y seguimiento del paciente tras el tratamiento, se clasificaron estos en las siguientes categorías. Tabla 40.

Tabla 40. Clasificación tras el fin de tratamiento

<i>CATEGORIAS</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>
Desconocido	4	2.1
No tratado	5	2.7
Curado microbiológicamente	37	19.9
Tratamiento completo sin control microbiológico	82	44.1
Fallecidos	21	11.3
Fracaso del tratamiento	3	1.6
Abandono del tratamiento	4	2.1
Traslado a otro centro	13	7.1
No seguimiento completo	17	9.1
TOTAL	186	100

De los 82 pacientes clasificados como “tratamiento completo sin control microbiológico”, en 17 casos la muestra que proporcionó el diagnóstico no era repetible, por tanto solo se podría confirmar la curación en 65 de los 82 casos.

3.1.5.9. *Fallecidos.*

De los pacientes del estudio que fallecieron, en 15 de ellos la muerte era atribuible únicamente al proceso tuberculoso, 4 de ellos a otras causas y 2 casos eran serológicamente positivos al VIH, pero incluso no se había establecido el diagnóstico de SIDA y el proceso tuberculoso que presentaban tampoco era criterio para ello. En la siguiente tabla mostramos la distribución por grupos de edad de los fallecidos.

Tabla 41. Mortalidad por grupos de edad

<i>Edades</i>	<i>Fallecimiento por</i>						<i>Total</i>	
	<i>TBC</i>		<i>Otras causas</i>		<i>VIH +</i>		<i>n^º</i>	<i>%</i>
	<i>n^º</i>	<i>%</i>	<i>n^º</i>	<i>%</i>	<i>n^º</i>	<i>%</i>	<i>n^º</i>	<i>%</i>
<1								
1-4								
5-14								
15-24	1						1	0,55
25-34					1		1	0,55
35-44	1				1		2	1,10
45-54			1				1	0,55
55-64	4		2				6	3,20
65-74	2						2	1,10
75-84	3		1				4	2,20
> 85	4						4	2,20
TOTAL	15	8,24	4	2,2	2	1,1	21	11,5

3.1.6. *Contactos.*

Se realizó estudio de contactos en el centro en el que se hizo el seguimiento del caso índice en 25 casos (13,7%), practicándose pruebas de mantoux a 153 contactos (aproximadamente 6 por caso) de los que resultaron positivos 72 (47,06 %) y de ellos recibieron quimioprofilaxis secundaria 45 casos (62,5% de los contactos mantoux +). No se indicó ninguna quimioprofilaxis primaria. Y se detectaron 4 (2,96 % de los estudiados) casos de TBC mediante este screening de contactos.

3.2. *ANÁLISIS EVOLUTIVO Y COMPARATIVO*

3.2.1. *Distribución anual.*

3.2.1.1. *Casos seropositivos al VIH.*

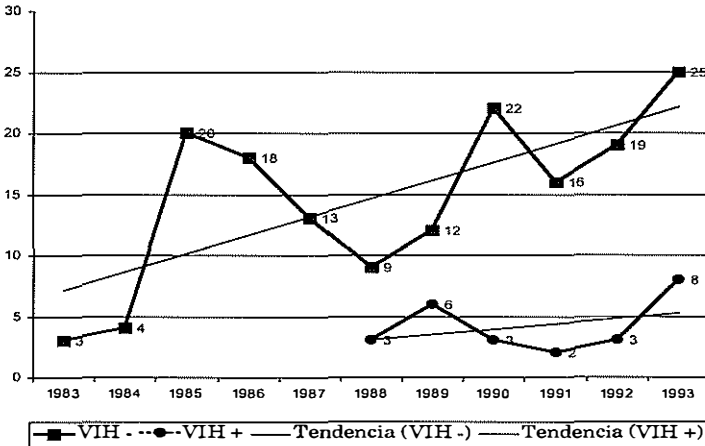
Desglosamos los casos seropositivos y seronegativos al VIH y su distribución a lo largo de los años estudiados, calculando así las tasas por 100.000 hab. para cada año (suprimiendo los casos positivos al VIH) (Tabla 42 y figura 15).

Las rectas de la tendencia de ambas distribuciones fueron: $y = 2,8 + 0,4x$ para los seropositivos al VIH, $y = 5,6 + 1,5x$ para los pacientes seronegativos.

Tabla 42. Distribución por años según serología al VIH

Año	Casos		Tasa 100.000 h./año	
	VIH -	VIH +	Totales	VIH -
1983	3		3,07	3,07
1984	4		4,09	4,09
1985	20		20,46	20,46
1986	18		18,42	18,42
1987	13		13,30	13,30
1988	9	3	12,28	9,21
1989	12	6	18,42	12,28
1990	22	3	25,58	22,51
1991	16	2	18,42	16,37
1992	19	3	22,51	19,44
1993	25	8	33,76	25,58
TOTAL	161	25		

Figura 15. Distribución por años según serología al VIH



3.2.1.2. Localización.

Mostramos en la Tabla 43 y figura 16, la distribución de las localizaciones (extrapulmonar y afectación pulmonar) a lo largo de los años, no existiendo diferencia significativa.

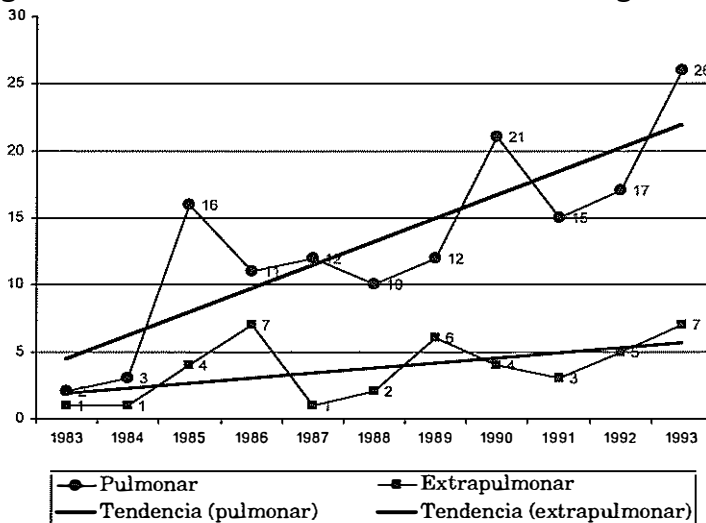
Tabla 43. Distribución por años según localización

Años	Pulmonar			Extrapulmonar		
	casos	%	Tasa	casos	%	Tasa
1983	2	66,6	2,05	1	33,4	1,02
1984	3	75,0	3,07	1	25,0	1,02
1985	16	80,0	16,37	4	40,0	4,09
1986	11	61,1	11,25	7	38,9	7,16
1987	12	92,3	12,28	1	7,7	1,02
1988	10	83,3	10,23	2	16,7	2,05
1989	12	66,6	12,28	6	33,4	6,14
1990	21	84,0	21,49	4	16,0	4,09
1991	15	83,3	15,35	3	16,7	3,07
1992	17	77,3	17,34	5	22,7	5,12
1993	26	78,7	26,60	7	21,3	7,16
Total	145	78,0	13,48 *	41	22,0	3,80 *

* = Densidad de Incidencia

$\chi^2 = 7,21$ $p = 0,7$

Figura 16. Localización de la enfermedad a lo largo de los años



Las pendientes de la recta fueron:

$y = 2,7 + 1,7x$ para la pulmonar

$y = 1,2 + 0,4x$ para la extrapulmonar.

$y = 33,1 - 1,4x$ para el porcentaje de extrapulmonares.

3.2.1.3. *Baciloscopias positivas.*

Desglosamos la distribución de los casos con baciloscopia positiva en el esputo a lo largo de los años (tabla 44 y figura 17). Tendencia: $y = 4,1+0,7x$.

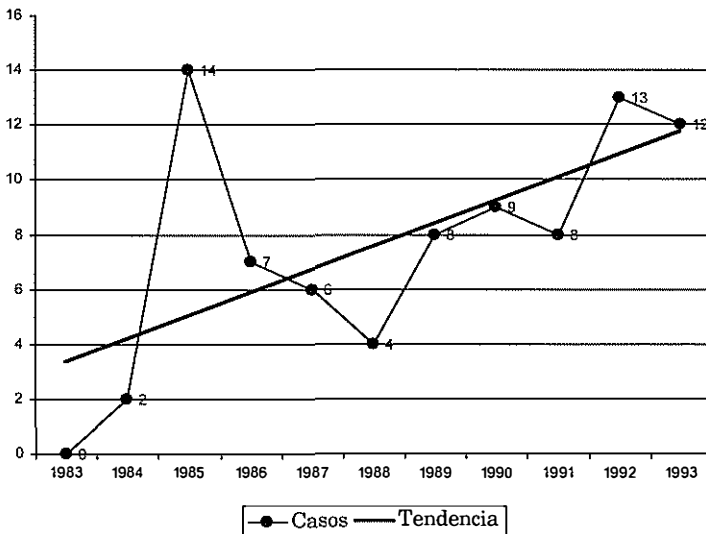
Tabla 44. Distribución anual de baciloscopias positivas en esputo

	<i>Casos</i>	<i>%</i>	<i>%**</i>	<i>Tasa</i>
1983			0	
1984	2	2,5	66.6	2,05
1985	11	13,8	68.7	11,25
1986	7	8,8	63.6	7,2
1987	6	7,5	50.0	6,1
1988	4	5,0	40.0	4,1
1989	8	10,0	66.6	8,2
1990	9	11,3	42.8	9,2
1991	8	10,0	53.3	8,2
1992	13	16,3	76.5	13,3
1993	12	15,0	46.2	12,3
TOTAL	80	100	55.2	7,4*

* = Densidad de Incidencia

** = % respecto a los casos de TBC pulmonar de cada año

Figura 17. Distribución anual de baciloscopias de esputo positivas



3.2.1.4. Demora diagnóstica

Analizamos el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico a lo largo de los diferentes años, existiendo diferencia significativa, siendo 1991 y 1992 los años de mayor demora diagnóstica. (Tabla 45).

Tabla 45. Media de días hasta el diagnóstico para cada año

<i>Año</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>
1983	23,33	4,05
1984	28	25,23
1985	143,5	178,17
1986	155,23	263,13
1987	186,84	395,72
1988	131,10	106,12
1989	97,61	107,41
1990	42,58	39,32
1991	188,22	375,21
1992	188,68	423,67
1993	65,55	70,93

K-W: H = 19,89 p = 0,03

3.2.1.5. Pautas.

La tabla 46 muestra la distribución de las pautas a lo largo de los años.

Tabla 46. Pautas utilizadas a lo largo del estudio

<i>Pautas</i>	<i>1</i>		<i>2</i>		<i>3</i>		<i>4</i>		<i>5</i>		<i>6</i>	
<i>Año</i>	<i>n²</i>	<i>%</i>	<i>n²</i>	<i>%</i>	<i>n²</i>	<i>%</i>	<i>n²</i>	<i>%</i>	<i>n²</i>	<i>%</i>	<i>n²</i>	<i>%</i>
1983			2	66,6							1	33,4
1984			2	66,6					1	33,4		
1985	1	5,5	14	77,7					3	16,6		
1986	2	11,8	14	82,3							1	5,9
1987	4	36,7	7	63,3								
1988	4	40	6	60								
1989	6	37,5	10	62,5								

Pautas Año	1		2		3		4		5		6	
	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%
1990	12	54,5	9	40,9							1	4,6
1991	12	70,7	3	17,7	1	5,8					1	5,8
1992	14	66,6	4	19	2	9,5	1	4,9				
1993	26	81,2	5	15,6	1	3,2						

$\chi^2 = 143,62$ $p < 0,000005$

Ante estos resultados, se decidió ignorar los casos tratados con las pautas 3 a 6, al considerar que eran esporádicos. Comparamos posteriormente el uso de las pautas 1 y 2 a lo largo de los años del estudio, obteniendo un $\chi^2 = 51,98$ y $p < 0,000005$, estableciendo dos grupos de años, que incluían de 1983 a 1989 y de 1990 a 1993 ($\chi^2 = 39,65$ $p < 0,00005$ IC = 38,4-65%), apreciándose un predominio de utilización de la pauta 1 a partir de 1990 siendo la 2 la predominante en los años previos (Tabla 47).

Tabla 47. Pautas utilizadas antes y después de 1990

Años	Pauta 1		Pauta 2	
	n ^o casos	%	n ^o casos	%
83-89	17	23,6	55	76,4
90-93	64	75,3	21	24,7
TOTALES	81		76	

$\chi^2 = 39,65$ $p < 0,00005$ IC = 38,4 - 65%

3.2.1.6. *Días de ingreso*

Comparando el promedio de días de ingreso a lo largo de los años del estudio no encontramos diferencias significativas (Tabla 48).

Tabla 48. Días de ingreso a lo largo de los años

Año	Media de días	Desviación estándar
1983	56.6	81.4
1984	251.5	498.3
1985	9.8	9.8
1986	86.6	231.3
1987	19.8	14.0
1988	125.0	290.2
1989	12.9	18.3
1990	52.7	198.7

<i>Año</i>	<i>Media de días</i>	<i>Desviación estándar</i>
1991	8.6	10.3
1992	9.8	8.1
1993	7.7	9.9

K-W:H = 13,5 p = 0,19

3.2.1.7. *Fin de tratamiento*

Valoramos la situación al final del tratamiento a lo largo de los años del estudio. Apreciamos que el porcentaje de pacientes curados clínica o microbiológicamente, permaneció constante durante todos los años (Tabla 49).

Tabla 49. Fin de tratamiento a lo largo de los años

<i>Año</i>	<i>Situación al final del tratamiento</i>							
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>	<i>H</i>
1983			1	0+1*			1	
1984			2			1		
1985		3	10	2	1	2	1	1
1986		2	13	2				
1987	1	6	2	3			1	
1988		4	3	1		1	1	1
1989	1	5	6	1+1*	1		1	2
1990	1	4	11	4			1	3
1991	1	1	11	0+3*			1	1
1992	1	4	9	1	1		1	5
1993		8	14	1+1*			5	4

A: No tratado, B: Curado microbiológicamente, C: Tratamiento completo sin control microbiológico, D: Fallecidos, E: Fracaso del tratamiento, F: Abandono del tratamiento, G: Traslado a otro centro, H: No seguimiento completo. *=Fallecidos por causas diferentes a TBC.

Las tasas de mortalidad atribuible a tuberculosis oscilaron entre 1,01 y 2,05, excepto en 1987 que fue de 3,07 y en 1990 que alcanzó los 4,1 casos/10⁶ hab./año, con una densidad de incidencia de 1,4 casos/10⁶ hab. para los 11 años estudiados.

3.2.2. *Media de edad*

3.2.2.1. *Evolución por años*

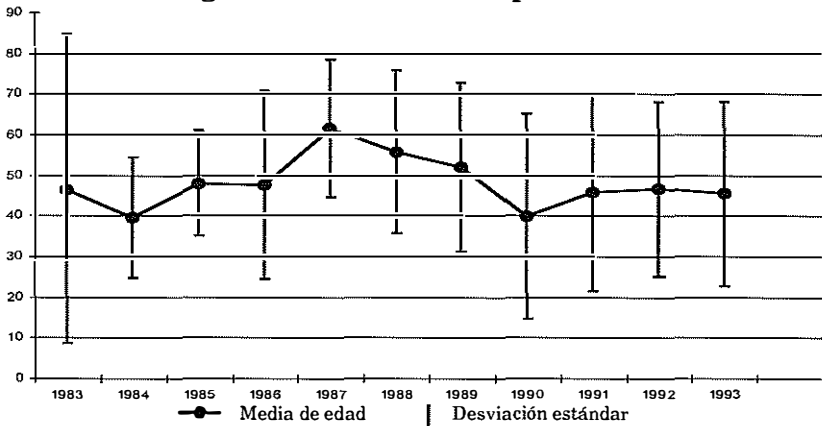
La media de edad a lo largo de los años del estudio se muestra en la Tabla 50 y figura 18, no existiendo diferencia significativa.

Tabla 50: Media de edad por años

<i>Año</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación Standard</i>
1983	46,33	37,74
1984	39,50	14,91
1985	47,95	12,84
1986	47,50	23,06
1987	61,46	17,03
1988	55,58	20,02
1989	51,88	20,79
1990	39,80	25,33
1991	45,61	24,19
1992	46,63	21,39
1993	45,33	22,62
Total	47,58	21,80

K-W: H =12,47 p = 0,255.

Figura 18. Media de edad por años



3.2.2.3. Sexo.

Comparamos la media de edad para cada sexo sin encontrar diferencias significativas. (Tabla 51).

Tabla 51: Media de edad para cada sexo

	<i>Media</i>	<i>DS</i>
Hombres	46,43	19,48
Mujeres	50,70	27,11

DS = Desviación standard t = 1,02 p = 0,311

3.2.2.4. Serología al VIH.

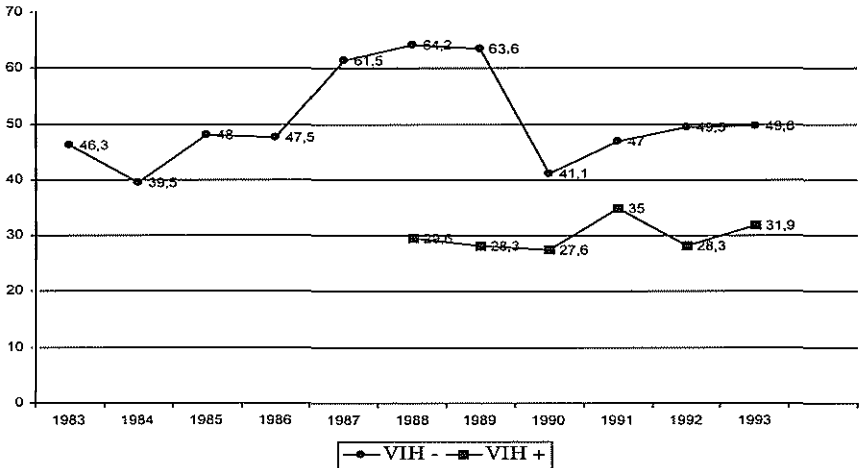
Así mismo calculamos la media de edad para cada año en los casos positivos y negativos al VIH separadamente, no resultando su variación a lo largo de los años significativa en ninguno de los dos grupos. VIH positivos (F = 1,70 p = 0,18), VIH negativos (K-W, H = 15,58 p = 0,11) (Tabla 52, figura 19).

Tabla 52. Media de edad para cada año según VIH

Año	VIH -		VIH +	
	Media	DS	Media	DS
1983	46,33	37,74		
1984	39,50	14,91		
1985	47,95	12,84		
1986	47,50	23,06		
1987	61,46	17,03		
1988	64,22	14,63	29,66	2,52
1989	63,66	14,54	28,33	2,42
1990	41,45	26,64	27,66	0,57
1991	46,93	25,41	35,00	2,83
1992	49,52	21,60	28,33	5,13
1993	49,64	24,41	31,87	4,82
TOTAL	50,29	22,18	30,08	4,01

DS = Desviación standard

Figura 19. Media de edad para cada año según VIH



Sin embargo, al comparar la media de edad de los pacientes VIH positivos frente a los negativos, encontramos diferencias significativas, salvo para el año 1991, tanto globalmente como al analizar cada año por separado (Tabla 53).

Tabla 53. Comparación de media de edad para cada año según VIH

Año	<i>t de student</i>	<i>p</i>	IC del 95%
1988	6,79	< 0,0005	23,0 - 46,1
1989	5,83	< 0,0005	22,5 - 48,2
1990	2,42	0,02	1,9 - 25,6
1991	0,65	0,5	-27,2 - 26,1
1992	3,67	0,002	8,8 - 33,5
1993	3,44	0,002	7,2 - 28,3
TOTAL	10,51	< 0,0005	16,4 - 24,0

3.2.2.5. Comarcas.

También comparamos la media de edad para cada una de las diferentes comarcas, encontrando diferencias significativas (tabla 54).

Tabla 54: Media de edad para cada comarca

Comarcas	Media	DS
Agreda	61,30	19,20
Almazán	48,75	19,97
Arcos de Jalón	35,53	20,57
Burgo de Osma	55,63	24,22
Gomara	71,50	2,12
Pinares	43,16	24,80
T. Altas / V. Tera	33,00	16,31
Soria rural	70,20	19,33
Soria capital	52,48	19,84
Prisión	32,39	7,38
C. toxicómanos	28,00	2,67
Desplazados	33,50	3,54
Transeúnte	41,00	
Desconocida	42,67	14,36

DS = Desviación standar

K-W: H = 48,05 p < 0,00005

Comparamos la zona rural frente a la urbana, sin incluir en esta los pacientes del C. de toxicómanos y de la Prisión, siendo significativamente mayor la media de edad de la zona urbana (tabla 55).

Tabla 55. Media de edad según zonas

<i>Comarcas</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación Standard</i>
Rural	47,15	23,41
Urbano *	54,25	20,55

* = sin considerar los pacientes del C.de toxicómanos y de la Prisión.

t = 2,02 p = 0,04,
IC del 95% = 0,16-14,03%.

3.2.3. Localizaciones.

3.2.3.1. Años.

Analizamos las diferentes localizaciones a lo largo del estudio, no encontrando diferencias significativas (tabla 56). Tampoco fue significativo al establecer los cuatro grupos ($\chi^2 = 16,97$ y $p = 0,97$), ni al comparar las localizaciones pulmonares frente a las extrapulmonares ($\chi^2 = 7,21$ $p = 0,70$).

Tabla 56. Localización de la enfermedad a lo largo de los años

<i>Localización</i>	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
Pulmonar	2	3	13	8	8	7	7	18	12	12	20
Extrapulmonar	1	1	4	7	1	2	6	4	3	5	7
Genitourinaria	1	1	3	4			4		1	2	3
Osteoarticular				1	1	1	1		1	2	1
Pleural				1				1	1	1	2
Ganglionar			1	1		1	1	1			1
Meníngea								2			
Mixtas (Pulmón +)			1	2	2	2	2		2	3	3
Genitourinaria			1				1		2		1
Osteoarticular						1					
Pleural				1	1	1				1	
Pericárdica				1	1					2	
Ganglionar							1				2
Miliar			2	1	2	1	3	3	1	2	3

$\chi^2 = 94,11$ $p = 0,86$

3.2.3.2. *Grupos de edad.*

Analizamos las diferentes localizaciones para cada grupo de edad, no encontrando diferencias significativas, como se refleja en la tabla 57. Así mismo tampoco fue significativo al establecer los cuatro grupos ($\chi^2 = 29,89$ y $p = 0,18$), tampoco al comparar las localizaciones pulmonares frente a las extrapulmonares ($\chi^2 = 14,78$ y $p = 0,09$).

Tabla 57. Localización de la enfermedad por grupos de edad

Localización	< 1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	> 85
Pulmonar		2	5	15	28	18	6	12	12	9	3
Extrapulmonar				5	6		5	11	8	5	1
Genitourinaria				1	2		3	8	4	1	
Osteoarticular							1	1	3	2	1
Pleural				3	1			1		1	
Ganglionar					3		1	1	1		
Meningea				1						1	
Mixtas				1	5	1	2	4	2	2	
Genitourinaria				1	2			2			
Osteoarticular										1	
Pleural							1	1	2		
Pericárdica						1	1	1		1	
Ganglionar					3						
Miliar				1	2	1	3	4	4	1	2

Sin embargo agrupando los intervalos de edad, sí aparecen diferencias significativas al comparar la localización pulmonar frente a la extrapulmonar encontrando un mayor porcentaje de casos extrapulmonares en el intervalo de edad de 45-74 años (Tabla 58).

Tabla 58: Intervalos de edad según localización

Localización Edad	Pulmonar		Extrapulmonar	
	Casos	%	Casos	%
0-14	7	100		
15-34	52	82,5	11	17,5
35-44	20	100		
45-74	49	67,1	24	32,9
>75	17	73,9	6	26,1
TOTAL	145	78	41	22

$\chi^2 = 13,61$ y $p = 0,008$.

3.2.3.3. *Media de edad.*

Analizamos la media de edad para cada una de las diferentes localizaciones, encontrando diferencias significativas (Tabla 59).

Tabla 59. Media de edad según localización de la enfermedad

<i>Localización</i>	<i>Media de edad</i>	<i>DS</i>
Pulmonar	43,16	21,89
Extrapulmonar	54,15	20,88
Genitourinaria	56,21	14,80
Osteoarticular	72,00	10,66
Pleural	35,33	26,40
Ganglionar	45,00	19,00
Meníngea	47,00	45,25
Mixtas (Pulmón+)	50,47	19,98
Genitourinaria	39,40	19,38
Osteoarticular	84,00	
Pleural	64,75	10,90
Pericárdica	55,50	16,84
Ganglionar	32,00	1,00
Miliar	56,83	19,19

DS = Desviación standard

K - W: H = 30,37 p = 0,001

Al establecer las cuatro agrupaciones referidas, también mostraron diferencias significativas (F = 4,12 y p = 0,007), siendo los grupos que diferían la localización pulmonar frente a la miliar.

También fue significativamente menor la media de edad de la localización extrapulmonar frente a las otras con afectación pulmonar (pulmonar, miliar y mixtas), cuya media de edad era de 45,71 ± 21,76 (t = 2,21 y p = 0,02. IC 95% = 0,89 - 15,96%).

3.2.3.4. *Sexo.*

La distribución por sexos de las diferentes localizaciones que exponemos en la tabla 60, no presentan diferencias significativas.

Tabla 60. Distribución por localización de la enfermedad y sexo

<i>Localización</i>	<i>Hombres</i>		<i>Mujeres</i>		<i>Relación</i>
	<i>nº casos</i>	<i>%</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>	
Pulmonar	83	75,5	27	24,5	3:1

Localización	Hombres		Mujeres		Relación
	n ^o casos	%	n ^o casos	%	
Extrapulmonar	25	61,0	16	39,0	1,5:1
Genitourinaria	14	73,7	5	26,3	2,8:1
Osteoarticular	5	62,5	3	37,5	1,6:1
Pleural	2	33,3	4	66,7	1:2
Ganglionar	2	33,3	4	66,7	1:2
Meníngea	2	100			2:0
Mixta (Pulmón +)	15	88,2	2	11,8	7,5:1
Genitourinaria	4	80,0	1	20,0	4:1
Osteoarticular	1	100			1:0
Pleural	3	75,0	1	25,0	3:1
Pericárdica	4	100			4:0
Ganglionar	3	100			3:0
Miliar	13	72,2	5	27,8	2,6:1

$\chi^2 = 14,24$ y $p = 0,22$

Lo mismo sucede al establecer las cuatro agrupaciones: pulmonar, extrapulmonar, mixta y miliar, con un valor de $\chi^2 = 5,36$ y $p = 0,14$ y en la relación entre la localización extrapulmonar y las que presentaban afectación pulmonar $\chi^2 = 3,19$ y $p = 0,07$.

Se comparó la distribución por sexo para cada una de las localizaciones frente a las restantes, siendo únicamente significativas la pleural y la ganglionar, donde existía un predominio del sexo femenino (tabla 61).

Tabla 61. Distribución por sexo. Valoración para cada localización

Restantes frente a	χ^2	p	IC del 95%
Pulmonar	0,48	0,48	
Genitourinaria	0	1	
Osteoarticular	Fisher	0,44	
Pleural	Fisher	0,04	10,6 - 87%
Ganglionar	Fisher	0,04	10,6 - 87%
Meníngea	Fisher	1	
Mixta (Pulmón +)			
Genitourinaria	Fisher	1	
Osteoarticular	Fisher	1	

<i>Restantes frente a</i>	χ^2	<i>p</i>	<i>IC del 95%</i>
Pleural	Fisher	1	
Pericárdica	Fisher	0,57	
Ganglionar	Fisher	0,56	
Miliar	Fisher	1	

3.2.3.5. *Antecedentes personales según localización.*

Al comparar la existencia de antecedentes personales según la localización del proceso no encontramos diferencias significativas, aunque hay que destacar que ninguno de los casos de localización pleural existían antecedentes de otro proceso tuberculoso (Tabla 62). Tampoco apareció diferencia significativa al establecer las cuatro agrupaciones de localización ($\chi^2 = 3,49$ y $p = 0,32$). Ni al comparar las localizaciones extrapulmonares frente a las que presentan implicación pulmonar ($\chi^2 = 0,41$ y $p = 0,52$).

Tabla 62. Antecedentes personales según localización

<i>Localización</i>	<i>Con antecedentes</i>		<i>Sin antecedentes</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Pulmonar	30	28,3	76	71,7
Extrapulmonar	9	22,0	32	88,0
Genitourinaria	3	15,8	16	84,2
Osteoarticular	2	25,0	6	75,0
Pleural			6	100
Ganglionar	3	50,0	3	50,0
Meníngea	1	50,0	1	50,0
Mixtas (Pulmón+)	6	35,3	11	64,7
Genitourinaria	2	40,0	3	60,0
Osteoarticular			1	100
Pleural	2	50,0	2	50,0
Pericárdica	1	25,9	3	75,0
Ganglionar	1	33,3	2	66,7
Miliar	2	11,1	16	88,9

$\chi^2 = 10,08$ y $p = 0,52$

3.2.3.6. *Distribución por comarcas.*

Se analizó la distribución por comarcas de las localizaciones extrapulmonar y pulmonar (incluyendo en esta las que presentaban dicha afectación). No hubo relación significativa (Tabla 63).

Tabla 63. Localización de la enfermedad por comarcas

<i>Comarcas</i>	<i>Pulmonar</i>		<i>Extrapulmonar</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Agreda	6	60	4	40
Almazán	11	91,7	1	8,3
Arcos de Jalón	10	66,7	5	33,3
Burgo de Osma	10	62,5	6	37,5
Gomara	2	100		
Pinares	18	72	7	28
T. Altas / V. Tera	3	60	2	40
Soria rural	6	60	4	40
Soria capital	48	81,4	11	18,6
Prisión	18	100		
C. toxicómanos	7	87,5	1	12,5
Desplazados	2			
Transeúnte	1			
TOTAL	145	78	41	22

 $\chi^2 = 18,03$ y $p = 0,15$

3.2.3.7. VIH.

La distribución de casos según localización y seropositividad al VIH se ve reflejada en la tabla 64.

Tabla 64. Serología al VIH según localización de la enfermedad

<i>Localización</i>	<i>VIH -</i>		<i>VIH +</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Pulmonar	89	56,7	17	68,8
Extrapulmonar	39	24,8	2	
Genitourinaria	19	12,1		
Osteoarticular	8	5,1		
Pleural	6	3,8		
Ganglionar	4	2,5	2	8
Meníngea	2	1,3		
Mixtas (Pulmón+)	13	8,3	4	16
Genitourinaria	3	1,9	2	8

Localización	VIH -		VIH +	
	nº casos	%	nº casos	%
Osteoarticular	1	0,6		
Pleural	4	2,5		
Pericárdica	4	2,5		
Ganglionar	1	0,6	2	8
Miliar	16	10,2	2	8

$$\chi^2 = 19,53 \text{ y } p = 0,052$$

La distribución de las localizaciones según su serología para el VIH, no presentó diferencia significativa, tampoco al establecer las cuatro agrupaciones: pulmonar, extrapulmonar, mixta y miliar ($\chi^2 = 4,67$ $p = 0,20$), ni al comparar la localización extrapulmonar frente a las de afectación pulmonar ($\chi^2 = 2,44$ $p = 0,11$).

Sin embargo al analizar por separado las formas extrapulmonares entre sí, encontramos diferencias significativas ($\chi^2 = 12,26$ $p = 0,01$). Al comparar las diferentes localizaciones extrapulmonares frente a la ganglionar, se obtuvo un valor de la prueba exacta de Fisher $p = 0,01$. IC del 95% = 80,6 - 99,4%. (Mayor porcentaje de casos de localización ganglionar en los pacientes VIH +).

Del mismo modo, al analizar las formas mixtas entre sí, no encontramos diferencias significativas ($\chi^2 = 6,63$ $p = 0,16$). Tampoco se encontró diferencia significativa al comparar la localización pulmonar + ganglionar frente a las restantes mixtas (prueba exacta de Fisher $p = 0,12$).

Si comparamos las formas con afectación ganglionar, sola o junto con pulmonar, frente a las restantes localizaciones la diferencia es significativa (Prueba exacta de Fisher = 0,02)

3.2.3.8. *Demora diagnóstica.*

Analizamos el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico según la localización, encontrando diferencias significativas. (Tabla 65).

Tabla 65. Demora diagnóstica según localización. Media de días

Localización	Media	DS
Pulmonar	94,24	200,13
Extrapulmonar	177,05	332,23
Genitourinaria	165,79	147,59
Osteoarticular	438,37	677,45
Pleural	31,50	16,42

<i>Localización</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>
Ganglionar	64,17	25,20
Meníngea	14,00	9,90
Mixtas (Pulmón +)	92,23	67,56
Genitourinaria	88,20	38,21
Osteoarticular	280,00	
Pleural	80,50	51,60
Pericárdica	54,25	59,00
Ganglionar	102,67	58,29
Miliar	177,72	331,88

DS = Desviación standard

K - W: H = 27,67 p = 0,004

Sin embargo al comparar la demora hasta el diagnóstico en las cuatro agrupaciones de localización, no existió diferencia significativa (F = 1,55 p = 0,20). Tampoco al comparar las localizaciones extrapulmonares frente a las de afectación pulmonar (t = 1,32 p = 0,19)

3.2.3.9. *Pauta.*

Analizamos la existencia de relación entre el tipo de pauta utilizada según la localización de la enfermedad, encontrando así mismo diferencias significativas. (Tabla 66).

Tabla 66. Pautas utilizadas según localización de la enfermedad

<i>PAUTA</i> <i>LOCALIZACIÓN</i>	1		2		3		4		5		6	
	<i>n</i> ²	%	<i>n</i> ²	%	<i>n</i> ²	%	<i>n</i> ²	%	<i>n</i> ²	%	<i>n</i> ²	%
Pulmonar	58	57,5	37	36,5	1	1,0			2	2,0	3	3,0
Extrapulmonar	8	21,6	25	67,6	1	2,7	1	2,7	1	2,7	1	2,7
Genitourinario			17	89,5					1	5,3	1	5,3
Osteoarticular	1	16,7	3	50	1	16,7	1	16,7				
Ganglionar	3	50	3	50								
Meníngea	1	100										
Pleural	3	60	2	40								
Mixta (Pulmón+)	8	50	6	37,5	1	6,2			1	6,2		
Genitourinario	2	50	1	25					1	25		
Osteoarticular			1	100								
Ganglionar	3	100										

PAUTA LOCALIZACION	1		2		3		4		5		6	
	n ²	%	n ²	%	n ²	%	n ²	%	n ²	%	n ²	%
Pericárdica	1	25	2	50	1	25						
Pleural	2	50	2	50								
Miliar	7	43,8	8	50	1	6,2						

$\chi^2 = 85,47$ p = 0,005

Ignoramos las pautas 3, 4, 5, 6 por considerarlas ocasionales [13 (7,6%) casos] y al comparar la utilización de cada una de estas dos pautas según la localización de la enfermedad la diferencia resultó así mismo significativa $\chi^2 = 28,44$ y p = 0,002.

Al establecer las cuatro agrupaciones, también fue significativa ($\chi^2 = 13,60$ y p = 0,003). Al agrupar junto a la forma pulmonar las demás de implicación pulmonar (mixtas y miliars) la diferencia fue así mismo significativa ($\chi^2 = 11,16$ y p = 0,0008), con un IC del 95% = 17,8-51,6% (mayor utilización de la pauta 1 en los casos con afectación pulmonar sola o junto a otras localizaciones).

3.2.4. Afectación radiológica.

Analizamos las medias de días hasta el diagnóstico según el grado de afectación radiológica y según la existencia de cavernas, no se encontró diferencia significativa en ninguno de los dos casos (Tablas 67 y 68).

Tabla 67. Demora diagnóstica según grado de afectación radiológica

<i>Afectación radiológica</i>	<i>Media de días</i>	<i>DS</i>
Mínima	81,13	202,20
Moderada	125,20	265,95
Avanzada	119,38	142,05

DS = Desviación standard

F = 0,66 p = 0,51

Tabla 68. Demora diagnóstica según existencia de cavernas

<i>Cavernas</i>	<i>Media de días</i>	<i>DS</i>
Si	141,68	263,83
No	84,31	174,62

DS = Desviación standard

t = 1,55 p = 0,12

3.2.5. Resistencias.

3.2.5.1. *Distribución a lo largo del estudio.*

Desglosamos los casos en los que se realizó estudio de resistencias a lo largo de los diferentes años; al comparar la proporción de casos resistentes aparecidos cada año, no existían diferencias significativas. (Tabla 69).

Tabla 69. Distribución anual de los casos con resistencias

Año	Resistentes		Sensibles		Total estudiados
	n ^o casos	%	n ^o casos	%	
1983	0		1	33,3	1
1984	0		0		0
1985	1	5	6	30	7
1986	0		17	94,4	17
1987	1	7,8	8	61,5	9
1988	1	8,3	6	50	7
1989	1	5,5	2	66,7	3
1990	0		0		0
1991	1	5,5	1	5,5	2
1992	0		16	72,7	16
1993	3	9,1	30	90,9	33

% = Porcentaje respecto al total de casos anuales $\chi^2 = 10,75$ $p = 0,22$

3.2.5.2. *Media de edad.*

Se estudió la media de edad para los pacientes que presentaban cepas resistentes a uno o más fármacos, frente a los que no la presentaban, no existiendo diferencia significativa (Tabla 70).

Tabla 70. Media de edad según la existencia de resistencias

	Media	DS
Resistentes	40,62	12,56
No resistentes	48,44	21,80

$t = 1,56$ y $p = 0,15$

3.2.5.3. *VIH.*

Reflejamos en la tabla 71 las serologías al VIH en los casos en que se realizó estudio de resistencias.

Tabla 71. Serología al VIH en casos con estudio de resistencia

FARMACO	VIH -				VIH +			
	Resistentes		Sensibles		Resistentes		Sensibles	
	n ^º	%	n ^º	%	n ^º	%	n ^º	%
INH	1	1,3	77	98,7	2	12,5	14	87,5
RMP			79	100			16	100
PZM			29	100	1*	10	9	90
SM	2	2,5	7	77,7	1	6,2	15	93,8
EMB			79	100			16	100
INH+SM	1	1,3						
TOTAL	4	5,1			4	25		

* (cepa indiferente a PZM), INH: Isoniacida, RMP: Rifampicina, PZM: Pirazinamida, SM: Estreptomocina, EMB: Etambutol.

Comparamos la existencia de resistencias según la serología al VIH, encontrando diferencias significativas, al existir mayor proporción de resistencias en los casos positivos al VIH. (Tabla 72).

Tabla 72. Resistencias según serología al VIH

VIH	Resistentes		No resistentes	
	n ^º casos	%	n ^º casos	%
Positivo	4	25,0	12	75,0
Negativo	4	5,1	75	94,9
TOTALES	8		87	

Prueba exacta de Fisher = 0,02 IC del 95%= 1,6 - 70,9%

3.2.5.4. Factores de riesgo.

Intentando valorar la influencia de posibles factores de riesgo para la aparición de resistencias, las comparamos según el hábito enólico (Tabla 73) y la existencia de cavernas (Tabla 74), no encontrando relación en el primer caso pero sí en cuanto a la existencia de cavernas (se aprecia mayor proporción de resistencias cuando no existen cavernas).

Tabla 73. Resistencia según el hábito enólico

Alcohólicos	Resistentes		No resistentes	
	n ^º casos	%	n ^º casos	%
Si	2	7,7	24	92,3
No	6	8,7	63	91,3
TOTALES	8		87	

Prueba exacta de Fisher = 1

Tabla 74. Resistencia según la existencia de cavernas

<i>Cavernas</i>	<i>Resistentes</i>		<i>No resistentes</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Si			28	100
No	7	15,6	38	84,4
TOTALES	7		66	

Prueba exacta de Fisher = 0,03 IC del 95% = 6,1 - 25,9%

Comparamos la frecuencia de resistencias en los ADVP frente a los demás pacientes, encontrando una significativa mayor proporción de casos con resistencia a fármacos en los pacientes ADVP (Tabla 75).

Tabla 75. Resistencia según adición a drogas

<i>ADVP</i>	<i>Resistentes</i>		<i>No resistentes</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Si	4	26,6	11	73,4
No	4	5,0	76	95,0
TOTALES	8		87	

Prueba exacta de Fisher = 0,02 IC del 95% = 2,1 - 72,7%

3.2.5.5. *Localización.*

Al valorar la posible relación entre la existencia de resistencia y la localización pulmonar frente a las restantes, no apareció diferencia significativa. Tabla 76.

Tabla 76. Resistencia según localización de la enfermedad

<i>LOCALIZACION</i>	<i>Resistentes</i>		<i>No resistentes</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Pulmonar	7	9,5	67	90,5
Extrapulmonar	1	4,8	20	95,2
TOTALES	8		87	

Prueba exacta de Fisher = 0,68

3.2.6. **VIH.**

3.2.6.1. *Distribución por comarcas.*

Analizamos la distribución de casos con serología positiva al VIH en las diferentes comarcas y zonas especiales de residencia; un caso pertenecía a la comarca de Agreda, y de los 24 restantes, 8 al C. toxicómanos y 16 a la Prisión provincial (88,8% de los casos TBC de la prisión).

3.2.6.2. Existencia de cavernas.

Comparando la frecuencia de existencia de cavernas en la radiología torácica según la serología al VIH, encontramos diferencia significativa, con menor proporción de casos con cavernas en los pacientes VIH +(Tabla 77).

Tabla 77. Frecuencia de cavernas según VIH

<i>Cavernas</i>	<i>VIH +</i>		<i>VIH -</i>	
	<i>nº casos</i>	<i>%</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>
Si	3	13	47	39,8
No	20	87	71	60,2
TOTALES	23		118	

$$\chi^2 = 4,92 \quad p = 0,02 \quad \text{IC del 95\%} = 6 - 26\%$$

3.2.6.4. Baciloscopias positivas.

Por el contrario al valorar los casos con frotis positivos según su serología al VIH, no encontramos diferencias significativas, tanto para todo tipo de muestras (Tabla 78) como sólo para los esputos (Tabla 79).

Tabla 78. Frotis según VIH. Todas las muestras

<i>FROTIS</i>	<i>VIH +</i>		<i>VIH -</i>	
	<i>nº casos</i>	<i>%</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>
Negativo	8	9,5	76	90,5
Positivo	17	17,3	81	82,7
TOTALES	25		157	

$$\chi^2 = 1,72 \quad p = 0,19$$

Tabla 79. Frotis según VIH. Esputos

<i>FROTIS (esputo)</i>	<i>VIH +</i>		<i>VIH -</i>	
	<i>nº casos</i>	<i>%</i>	<i>nº casos</i>	<i>%</i>
Negativo	7	19,4	29	80,6
Positivo	14	17,7	65	82,3
TOTALES	21		94	

$$\chi^2 = 0 \quad p = 1$$

3.2.7. Situación tras el fin del tratamiento

Comparamos la valoración tras fin de tratamiento según la serología al VIH, apareciendo diferencias significativas. (Tabla 80).

Tabla 80. Valoración tras fin de tratamiento según VIH

CATEGORIAS	VIH +		VIH -	
	n ²	%	n ²	%
No tratado			5	3,2
Curado microbiológicamente	2	8	35	22,3
Tto completo sin control microbiológico	7	28	75	47,8
Fallecidos	2	8	19	12,1
Fracaso del tratamiento	2	8	1	0,6
Abandono del tratamiento	1	4	3	1,9
Traslado a otro centro	5	20	8	5,1
No seguimiento completo	6	24	11	7,0
TOTAL	25	100	157	100

$$\chi^2 = 26,04 \quad p = 0,0005$$

Pudimos establecer 2 grupos: el primero con las 4 primeras categorías entre las que no había diferencia significativa ($\chi^2 = 0,88$ $p=0,83$) y otro con el resto, que resultaron también homogéneas entre sí ($\chi^2 = 1,39$ $p=0,71$). Al comparar los 2 grupos encontramos diferencia significativa ($\chi^2 = 20,28$ $p=0,00001$ IC del 95% = 14-46,4%), por lo que podemos afirmar, con un 95% de seguridad, que existe entre 14 y 46,4% más casos con fracaso, abandono del tratamiento, traslado o falta de seguimiento completo, entre los pacientes con serología VIH (+) que en el resto.

3.2.8. Factores de riesgo.

Valoramos la frecuencia de factores de riesgo según el sexo de los pacientes, encontrando diferencias significativas para el consumo de tabaco: existe mayor proporción de fumadores varones (Tabla 81), en drogodependencias: mayor porcentaje de ADVP varones (Tabla 82), en el hábito enólico: mayor porcentaje de alcohólicos varones (Tabla 83), en EPOC: mayor porcentaje de EPOC varones (Tabla 84), presencia de enfermedades debilitantes: mayor porcentaje de mujeres afectas de enfermedad debilitante (Tabla 85), en caso de positividad al VIH: mayor porcentaje de VIH + varones (Tabla 86). No así para el SIDA (Tabla 87), tratamiento inmunosupresor (Tabla 88), corticoterapia (Tabla 89), ulcus gástrico (Tabla 90), gastrectomía (Tabla 91), silicosis (Tabla 92), diabetes (Tabla 93), neoplasias (Tabla 94) y hepatopatías (Tabla 95).

Tabla 81. Consumo de tabaco por sexo

<i>Sexo</i>	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>n° casos</i>	<i>%</i>	<i>n° casos</i>	<i>%</i>
Hombres	86	65,2	46	34,8
Mujeres	7	14,0	43	86,0
TOTALES	89		93	

$\chi^2 = 35,95$ $p < 0,000005$ IC del 95% = 29,2 - 52,4%

Tabla 82. Adicción a drogas vía parenteral por sexo

<i>Sexo</i>	<i>ADVP</i>		<i>No ADVP</i>	
	<i>n° casos</i>	<i>%</i>	<i>n° casos</i>	<i>%</i>
Hombres	22	16,7	110	83,3
Mujeres	1	2,0	49	98,0
TOTALES	23		159	

$\chi^2 = 5,79$ $p = 0,01$ IC = 15,6 - 37,4%

Tabla 83. Etilismo por sexo

<i>Sexo</i>	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>n° casos</i>	<i>%</i>	<i>n° casos</i>	<i>%</i>
Hombres	45	34,1	87	65,9
Mujeres	1	2,0	49	98,0
TOTALES	46		136	

$\chi^2 = 18,11$ $p = 0,00002$ IC = 24,7 - 42,9%

Tabla 84. Frecuencia de EPOC para cada sexo

<i>Sexo</i>	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>n° casos</i>	<i>%</i>	<i>n° casos</i>	<i>%</i>
Hombres	33	25,0	99	75,0
Mujeres	4	8,0	46	92,0
TOTALES	37		145	

$\chi^2 = 5,46$ $p = 0,01$ IC = 8,4 - 33,4%

Tabla 85. Serología al VIH para cada sexo

<i>Sexo</i>	<i>VIH +</i>		<i>VIH -</i>	
	<i>n° casos</i>	<i>%</i>	<i>n° casos</i>	<i>%</i>
Hombres	24	18,2	108	81,8
Mujeres	1	2,0	49	98,0
TOTALES	25		157	

$\chi^2 = 6,70$ $p = 0,009$ IC = 16,7 - 37,7%

Tabla 86. Frecuencia de enfermedad debilitante para cada sexo

<i>Sexo</i>	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Hombres	5	3,8	127	96,2
Mujeres	7	14,0	43	86,0
TOTALES	12		170	

Prueba exacta de Fisher = 0,02 IC = 0,1 - 20,3%

Tabla 87. Frecuencia de caso de SIDA para cada sexo

<i>Sexo</i>	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Hombres	15	11,4	117	88,6
Mujeres	1	2,0	49	98,0
TOTALES	16		166	

Prueba exacta de Fisher = 0,07

Tabla 88. Frecuencia de tratamiento inmunosupresor por sexo

<i>Sexo</i>	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Hombres	5	3,8	127	96,2
Mujeres	1	2,0	49	98,0
TOTALES	6		176	

Prueba exacta de Fisher = 1

Tabla 89. Tratamiento corticoideo por sexo

<i>Sexo</i>	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Hombres	1	0,8	131	99,2
Mujeres	2	4,0	48	96,0
TOTALES	3		179	

Prueba exacta de Fisher = 0,18

Tabla 90. Frecuencia de ulcus péptico por sexo

<i>Sexo</i>	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>	<i>n^o casos</i>	<i>%</i>
Hombres	25	18,9	107	81,1
Mujeres	5	10,0	45	90,0
TOTALES	30		152	

 $\chi^2 = 1,50$ p = 0,22

Tabla 91. Frecuencia de gastrectomía por sexo

Sexo	Si		No	
	n ^o casos	%	n ^o casos	%
Hombres	5	3,8	127	96,2
Mujeres	1	2,0	49	98,0
TOTALES	6		176	

Prueba exacta de Fisher = 1

Tabla 92. Frecuencia de silicosis por sexo

Sexo	Si		No	
	n ^o casos	%	n ^o casos	%
Hombres	6	4,5	126	95,5
Mujeres			50	100
TOTALES	6		176	

Prueba exacta de Fisher = 0,19

Tabla 93. Frecuencia de diabetes por sexo

Sexo	Si		No	
	n ^o casos	%	n ^o casos	%
Hombres	4	3,0	128	97,0
Mujeres	4	8,0	46	92,0
TOTALES	8		174	

Prueba exacta de Fisher = 0,22

Tabla 94. Neoplasias por sexo

Sexo	Si		No	
	n ^o casos	%	n ^o casos	%
Hombres	9	6,8	123	93,2
Mujeres	1	2,0	49	98,0
TOTALES	10		172	

Prueba exacta de Fisher = 0,28

Tabla 95. Hepatopatías por sexo

Sexo	Si		No	
	n ^o casos	%	n ^o casos	%
Hombres	8	6,1	124	93,9
Mujeres			50	100
TOTALES	8		174	

Prueba exacta de Fisher = 0,11

4. DISCUSIÓN

4.1. *DISCUSIÓN DEL MATERIAL Y MÉTODO.*

4.1.1. **De la definición de caso.**

Para la realización del presente estudio, consideramos enfermedad por micobacterias, solo aquellos casos en que el diagnóstico se confirmó por crecimiento de las mismas en los medios de cultivo. Aceptamos que adoptando esta definición, dejábamos fuera los casos diagnosticados clínicamente, e incluso aquellos cuyo diagnóstico se obtuvo mediante estudios histopatológicos.

No obstante tomamos tal decisión por diversos motivos, en primer lugar porque el diagnóstico por cultivo de la micobacteria es el único que puede considerarse de certeza y además nos diferencia con exactitud los procesos tuberculosos de los causados por otras micobacterias. Por otra parte al tratarse de un estudio retrospectivo en el que incluíamos todo tipo de procesos tuberculosos, descartábamos la posibilidad de que existieran muy diferentes criterios a la hora de establecer los diagnósticos clínicos e histopatológicos.

También hemos de considerar que al analizar retrospectivamente 11 años, la accesibilidad y exactitud que nos proporcionaban los diagnósticos microbiológicos, analizando los registros de los mismos, no podíamos obtenerla por ningún otro método, pudiendo asegurar que no ignorábamos ninguno de los casos diagnosticados por éste método en toda la provincia en éste periodo de tiempo, al ser este el único laboratorio de II nivel existente en ella.

Por otra parte, quisimos valorar la cantidad aproximada de casos con diagnóstico histopatológico que quedaban sin incluir en el estudio, para lo que realizamos una búsqueda de los informes en que apareciesen los términos granuloma, caseificación, tuberculosis, BAAR (Bacilos ácido alcohol resistentes), etc. Encontramos de esta forma, 9 casos no incluidos previamente en nuestro estudio de los que tras analizar la historia de los citados pacientes, su diagnóstico era compatible con el de TBC sólo en 2 de ellos (pleural y ganglionar de los que no se había realizado estudio microbiológico), por lo que decidimos ignorarlos.

Además con la adopción de éste criterio para la definición de caso, asumíamos la sugerencia de la unión internacional contra la tuberculosis de poner en una categoría separada los casos diagnosticados microbiológicamente para así utilizarlos para las estadísticas de incidencia y prevalencia, haciéndose así posibles las comparaciones internacionales. (156)

4.1.2. De la recogida de datos.

Los grupos de edad en los que hemos dividido los pacientes de nuestro estudio, crean algunos intervalos de diferente amplitud que los de otros estudios dificultando las comparaciones, si bien son los recomendados por el consenso nacional para el control de la tuberculosis en España (10), en la ficha de recogida de datos, se registraron como fecha de nacimiento y calculamos la edad en referencia a la fecha del diagnóstico, por lo que para determinadas comparaciones o posteriores estudios los grupos de edad podrían modificarse.

Las comarcas en las que dividimos a la población estudiada son las establecidas por la Diputación Provincial de Soria (147) en un principio pensamos utilizar las zonas de salud en las que se divide la Provincia, pero consideramos que la división por comarcas establecía grupos más homogéneos entre sí, y sometidos a similares características sociodemográficas y climáticas que pudieran influir en la epidemiología de la enfermedad, no obstante también en este caso, registramos en la ficha el municipio exacto agrupándolos posteriormente en las distintas comarcas.

Para los cálculos de incidencia de nuestro estudio, tomamos como población la del padrón de 1986 por ser la única en la que disponíamos de su distribución por edad y sexo, y ser el movimiento migratorio mínimo en el periodo estudiado. (142-144)

4.2. DE LOS RESULTADOS.

Decidimos separar del estudio las micobacterias no tuberculosas porque pensamos que podrían tener características epidemiológicas diferentes.

Para todos los años del estudio, supusieron un 7% del total de las micobacterias crecidas, si bien desglosándolo por años osciló de un 4-40% de los casos, siendo en promedio un 8,9%, proporción muy superior a la encontrada en otros estudios. (149, 157)

Es de destacar que sólo uno de los casos de micobacteriosis tuviera serología positiva al VIH y además no fuera ninguno de los casos con crecimiento de *M. avium intracellulare*, micobacteria que está produciendo un número creciente de casos de infección diseminada en los pacientes infectados por el VIH, llegando a aislarse en el 30 - 50% de las muestras procedentes de pacientes afectados de SIDA. (158, 159)

Por otra parte nuestros resultados, nos indican que aunque el control del ganado vacuno y la higienización de los productos lácteos han disminuido drásticamente la incidencia de las infecciones por *M. bovis*, éstas siguen presentándose en nuestro medio, habiendo registrado un caso en 1991 y otro en 1992, que representaban aproximadamente un 5% de las infecciones por micobacterias de cada uno de los años, superando por tanto el porcentaje menor o igual al 1% referido por otros autores (149, 157, 160, 161)

La distribución de los casos de tuberculosis a lo largo de los años del estudio (tablas 15 y 43 y figuras 2 y 15), comparamos nuestros datos con los registrados en el centro nacional de epidemiología, los declarados al sistema SIM (Tabla 96) y al sistema EDO (tabla 97).

Tabla 96: Comparación con casos declarados al SIM

<i>Años</i>	<i>Nuestro estudio</i>	<i>SIM Soria</i>
1989	18	16
1990	25	19
1991	18	9
1992	22	18
1993	33	29

Nos llamó la atención que el total de casos de nuestro estudio no coincidió con los declarados por Soria al SIM en ninguno de los años evaluados llegando a ser en 1991, los declarados, la mitad de los encontrados en el presente trabajo, a pesar de que los datos proceden del laboratorio de microbiología del hospital del Insalud de Soria, tanto para las declaraciones al SIM como para la elaboración del presente estudio. Esto hace suponer, coincidiendo con lo referido por Caminero (52) una importante infradeclaración de casos a los sistemas de registro incluso al SIM, al que se realiza la declaración de forma voluntaria.

Tabla 97: Comparación con las tasas declaradas al EDO

	<i>Presente estudio</i>		<i>EDO Soria</i>	<i>EDO Nacional</i>
	<i>Totales</i>	<i>Respiratorios</i>		
1983	3,07	2,0	4,0	23,5
1984	4,09	3,1	5,0	26,3
1985	20,5	16,4	27,2	28,0
1986	18,4	11,3	14,3	35,6
1987	13,3	12,3	14,3	24,5
1988	12,3	10,2	11,2	21,9
1989	18,4	12,3	16,3	20,7
1990	25,6	21,5	20,4	19,5
1991	18,4	15,5	18,4	23,1
1992	22,5	17,4	30,7	26,9
1993	33,8	26,6	30,7	24,2

Tasas por 100.000 hab/año

En la tabla 97 comparamos las tasas por 100.000 habitantes y año de TBC respiratoria aislada o asociada a otras localizaciones (que son los que deben ser declarados al sistema EDO como TBC respiratorias) con las que en realidad se han declarado en la provincia de Soria. Observamos que aproximadamente nuestros casos representan el 75% de los declarados, ya que comparamos casos con confirmación microbiológica con casos de sospecha de TBC. Sin embargo, es de reseñar que en el año 1990 el número de casos declarados fue inferior al número de casos confirmados microbiológicamente, lo que corrobora el hecho de que los sistemas de declaración no son fidedignos.

Que el 75% de casos tenga confirmación microbiológica es una cifra similar al 70-73% referidos por Sesma et al. (19) y Cayla et al. (29), aunque muy superior al 51% aportado por Caminero et al. (162)

Si tenemos en cuenta que en 5 de los años estudiados fue superior al 80%, esto nos hace suponer que nos encontramos ante una infradeclaración de casos o bien, frente a un elevado porcentaje de confirmaciones microbiológicas de los mismos.

En nuestro estudio hemos considerado únicamente los casos con aislamiento de *M. tuberculosis*, si bien al sistema EDO es probable que se declarasen como TBC también los producidos por otras micobacterias, ya que la identificación del germen es muy posterior al diagnóstico y declaración del caso, con lo que nuestro porcentaje de casos con confirmación microbiológica se elevaría, alcanzando en promedio el 86,2% y existiendo en 2 años, mayor número de casos confirmados que declarados.

Por otra parte al comparar nuestros datos con los referidos por Dominguez et al en Guadalajara (129) que presenta también casos con confirmación microbiológica, nuestras tasas por 100.000 hab. resultaron muy similares (Tabla 98).

Tabla 98. Comparación con el estudio de Domínguez et al

<i>Años</i>	<i>Nuestro estudio</i>	<i>Dominguez et al (129)</i>
1983	3.1	11.3
1984	4.1	18
1985	20.5	15.3
1986	18.4	12
1987	13.3	14.6
1988	12.3	11.3
1989	18.4	15.3
1990	25.6	27.3

En nuestra distribución anual de casos, nos sorprendió el escaso número de ellos que se registraron en los años 1983 y 1984, existiendo posteriormente un brusco aumento en el año 1985. Esto nos hizo pensar que al coincidir en aquellos años la inauguración del Hospital del Insalud, pudiera haber influido en el registro de un menor número de casos confirmados microbiológicamente, sin embargo al comparar con los casos declarados al sistema EDO, observamos que la situación fue idéntica, de lo que se deduce que en aquellos años no existieron más diagnósticos de tuberculosis, si bien no encontramos causa que lo justifique.

Al valorar la evolución de la enfermedad a lo largo de éstos años, apreciamos una clara tendencia ascendente, siendo la pendiente de la recta mayor que la presentada para Castilla y León y para el total nacional (2,33-Soria, 1,5-Castilla y León y 0,88 para España) (126), dato que podría verse influenciado porque, para Castilla y León y el total Nacional el estudio finaliza en 1991 y por el mayor aumento del número de casos en estos dos últimos años.

Sin embargo Caminero et al (163) encuentran, al valorar el periodo de 1988 a 1992, una disminución en el número de casos, más marcada si se excluía del estudio los grupos marginales, cosa que no sucedió en nuestro estudio en el que la tendencia continúa siendo ascendente, incluso en mayor proporción, al excluir los pacientes coinfectados por el VIH.

En cuanto a la distribución por sexo de nuestros pacientes, presentaban una relación hombre/mujer de 2,7:1 igual a la referida por los restantes autores (19, 29, 122, 127-129, 162, 164-167). Sin embargo, difiere de lo encontrado por Gracia Paez et al (168), cuya relación entre sexos es similar a la referida en las demás series solo en lo referente a tuberculosis pulmonar, pero no así cuando considera todas las localizaciones en su conjunto, aportando una relación 1,4:1, quizá esta diferencia pueda deberse a su selección de casos, al ser éstos únicamente hospitalarios, pues la relación es similar al 1,6:1 encontrada por prieto et al (18) cuya serie también es exclusivamente hospitalaria. Sin embargo los estudios que, como el nuestro, seleccionan casos con confirmación microbiológica tanto ambulatorios como hospitalarios, presentan cifras idénticas a las nuestras. (129, 164)

Este predominio en varones ha sido clásicamente atribuido a la existencia de mayor frecuencia de hábitos tóxicos y factores de riesgo en la población masculina (18, 31, 162). Intentando verificar este hecho, valoramos la relación de los factores de riesgo para cada sexo (tablas 81-95), encontrando diferencias significativas con predominio de varones en la mayoría de ellos: VIH, EPOC, etilismo, consumo de tabaco y de drogas por vía parenteral y mayor proporción de casos femeninos únicamente en las enfermedades debilitantes, siendo la distribución por sexos homogénea para los restantes factores, por lo que se corrobora la teoría de que en los hombres existe mayor

frecuencia de factores de riesgo, siendo posiblemente la causa de la mayor afectación de los hombres por ésta enfermedad.

La media de edad de nuestros pacientes, de 47,6 es superior a la estimada para los casos del total de España, así como la de algunas zonas como la de Gran Canaria, el Ferrol y Madrid (18,19,50,66,122,162) que oscila entre 35-40 años, sin embargo coincide con el 43-47 encontrado en otras series (129,164,166,168,169). Podría atribuirse a que nuestra provincia gozase de una mejor situación epidemiológica que nos situaría a nivel de lo referido para EE.UU. en los años 84-88 con una media de 46,3 (170), si bien no podemos olvidar que nuestra selección de casos, con confirmación microbiológica produce un importante sesgo en cuanto a la edad, pues en las TBC en menores de 15 años solo se consigue confirmación microbiológica en el 2% de los casos (26), lo que haría aumentar nuestra media de edad, coincidiendo con la de los estudios de diseños similares (129,164). Sin embargo los datos del SIM obtenidos de los cultivos de micobacterias refieren una media de 39,9-40,6 (66) para el total nacional. Por lo que nos encontramos ante una situación epidemiológica en este aspecto mejor que la media nacional, aunque hay que tener en cuenta que la pirámide poblacional de nuestra provincia, es la de una población envejecida (Fig. 1), con un 20% de personas mayores de 65 años frente al 11,24% del total de España (50), lo que eleva el porcentaje de casos pertenecientes a este grupo etario, que en nuestro estudio suponen un 26% del total, con un 3% mayores de 85 años.

En nuestra serie, no encontramos variación de la media de edad a lo largo de los años del estudio (Tabla 50, figura 16) hecho que sí mencionan otros autores (168,169), aunque tanto en el estudio de Telenti como en los datos del SIM con selección de casos idéntica a la nuestra, tampoco aprecian variación alguna (50,66,164). Esto podría ser debido a que la variación de las otras series estuviese fundamentalmente provocada a expensas de los menores de 15 años variando la proporción de casos de esas edades, reflejándose escasamente en los estudios con confirmación microbiológica.

Así mismo tampoco la diferente media de edad para cada sexo resultó estadísticamente significativa (tabla 51), al igual que lo referido por Telenti et al (164) aunque no fue así en el estudio de Gallego et al (166) en el que fue inferior en los varones.

Al analizar la distribución por grupos de edad (tabla 16, figura 3) observamos que muestra una curva bimodal con un pico en los 25-34 años y un segundo en el intervalo de 55-64 años, similar a lo encontrado en diferentes estudios.(126, 129, 165, 166) Sin embargo otros autores (18, 19, 29, 50, 52, 66, 123, 126-128, 162) refieren un único pico de mayor frecuencia de casos, siendo éste en edades jóvenes (20-30 años) lo que supone una situación propia de países con alta endemia tuberculosa, en los que la población joven infectada es importante y son éstos quienes por reactivación endógena

o por infección externa presentan las mayores tasas (29, 127), existiendo en nuestro estudio un segundo grupo de reactivaciones endógenas tardías.

Observando la evolución de la distribución por grupos de edad a lo largo de los años estudiados (figuras 4-13) encontramos que la curva bimodal se repite, en todos los años estudiados. Hay que destacar que a partir del año 1990 el grupo de edad del primer pico de mayor frecuencia de casos tiende a desplazarse hacia edades inferiores, al contrario de lo referido por Salinas et al (169) que encuentran un aumento de la edad del intervalo con mayor incidencia de casos, como corresponde a una mejora epidemiológica. Sin embargo este aumento sí se produce en el segundo pico de mayor frecuencia de casos, pasando a situarse en el grupo de 65-74 o incluso en el de mayores de 85 años en los años 1986-1991, si bien vuelve a edades superiores.

Coincidimos con Caminero en que aporta una información más minuciosa las tasas por 100.000 hab. y año para cada grupo de edad, haciendo más valorable la comparación entre los diferentes estudios. (64)

Así, analizando nuestras tasas y densidad de incidencia para cada grupo de edad, vemos que resultan prácticamente paralelas a la distribución de casos salvo en el grupo de mayores de 85 años en el que aparece un importante pico con una tasa igual e incluso superior a la del grupo de 25-34 años. Este pico también ha sido referido para Gran Canaria en 1989 (64) y Cataluña (171), aunque en ambos estudios se situaba en el anterior intervalo de edad, el de 70-80 años, con un descenso en edades superiores, situación no referida en ninguno de los restantes estudios que presentan tasa por 100.000 hab. para cada grupo de edad (50, 122, 127, 162) si bien éstos últimos no desglosan las edades a partir de los 65 años por lo que de este modo enmascaran la posible existencia del citado pico de incidencia en edades posteriores.

Comparando las tasas por 100.000 hab. para cada grupo de edad en los diferentes años, el pico de mayor incidencia del intervalo de 25-34 años permanece constante a lo largo de los años analizados, mientras que el de 55-74 presenta una tendencia a desplazarse al grupo de 75-84 en los años 1986-1990, volviendo hacia edades inferiores en los siguientes años.

Otro dato destacable es que así como en nuestro estudio el pico de incidencia en tasas por 100.000 hab. en edades jóvenes aparece coincidente con el de número de casos en el grupo de 25-34 años, al igual que lo referido para Cataluña (29, 127), en los restantes la tasa se desplaza ligeramente a edades más tempranas, siendo el intervalo de mayor tasa el de 15-29 años (50,122) con la excepción de los estudios de Caminero en Gran Canaria, donde el grupo de mayor tasa es el de 40-50 años. (64, 91, 162) Esto hace suponer que nuestra situación epidemiológica es similar a la de Cataluña, ligeramente más favorable que el total nacional pero mucho peor que la referida

para Gran Canarias, población con una tasa de tuberculosis de 32 casos/100.000 hab./año en el año 1988.

Hay que mencionar la dificultad en las comparaciones por la diversidad de grupos de edad utilizados, apareciendo en la literatura escasamente la recomendada por el consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. (10)

Por otra parte merece especial mención que las tasas por 100.000 hab. y año para cada grupo de edad desglosadas para cada año encontramos de forma casi constante la existencia anualmente de algún grupo de edad con tasas superiores a 40 casos /100.000hab./año, siendo en cuatro de los grupos de edad tanto para el año 1990 como para 1993, lo que evidencia una situación epidemiológica de elevada endemia tuberculosa, más acentuada en los últimos años.

Mientras para el total de España, según datos obtenidos por el grupo TIR, la proporción de casos menores de 35 años es del 55% (52), en nuestros pacientes alcanzó únicamente el 37,5%, sin duda debido a la escasa proporción de casos menores de 14 años de nuestro estudio 4% frente al 12% del grupo TIR (123), siendo nuestra situación similar a la extraída de los datos de SIM. (66)

También en cuanto al grupo de mayores de 65 años difieren nuestros resultados de lo referido por otros autores, siendo en nuestro caso un 26% frente al 14% de las otras series (66,123,126-128,162,165), asemejándose nuestros datos a lo encontrado por Rieder para USA (170), aunque hay que tener en cuenta nuestra pirámide poblacional.

Por otra parte la distribución por grupos de edad desglosada para cada sexo (tabla 16) observamos un número similar de casos en las primeras edades hasta los 24 años, apareciendo el predominio en varones desde los 24 a los 74 años volviendo a igualarse los sexos en el grupo de 75-84 para aparecer un absoluto predominio femenino en mayores de 85, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Datos similares, excepto el predominio femenino en mayores de 85 años, aparecen en los estudios de Huesca (166), Guadalajara (129) y Barcelona (29), no así en el trabajo de Prieto et al en Madrid (18) que no encuentra diferencias significativas en la distribución por edad y sexo, ni en el de Caminero en G. Canarias (162) que encuentra un predominio de mujeres en menores de 15 años. Nuestra situación es similar a la de poblaciones de baja incidencia, como son los americanos blancos, considerándose el predominio de mujeres en menores de 20 años propio de zonas con elevadas tasas de tuberculosis. (172)

Al analizar la distribución de casos y tasas por 100.000 hab. en las diferentes comarcas y lugares especiales de residencia (Prisión, Centro de toxicómanos.) globalmente y para cada año estudiado, y la densidad de incidencia (DI) para cada comarca (Tablas 17-19), observamos que las zonas con mayor DI fueron la de Arcos de Jalón seguida de la de Pinares. Analizando las tasas por 100.000 hab. de estas comarcas desglosadas para cada año, se aprecia que Arcos de Jalón desde 1990 está presentando tasas muy elevadas superiores a 57 casos /100.000 hab., alcanzando hasta 115 casos/100.000 hab. en 1992. Sin embargo la situación de la zona de Pinares fue diferente, reduciéndose a un brote epidémico con tasa próxima a 70 casos por 100.000 hab. en el año 1990, no superando los 31 casos en ninguno de los restantes años. Merece especial mención la zona de Tierras altas-Valle del Tera donde encontramos dos años 1985 y 1991 con tasas muy elevadas, de 88,5 y 58 casos por 100.000 hab. respectivamente, no detectándose casos en los restantes años por lo que la DI no resulta elevada a pesar de presentar tasas en esos años francamente elevadas.

Por otra parte hay que destacar el hecho de que en el año 1993 las tasas encontradas en las comarcas de: Burgo de Osma, Gomara; Soria Rural y Soria Capital fueron las más elevadas de al menos los últimos 6 años.

Comparando las tasas de la zona rural y urbana (considerando como tal únicamente Soria Capital) aunque en promedio fueron idénticas, se observa una situación diferente antes y después de 1987, al ser hasta ese año superiores las de la zona urbana y a partir de 1987 pasan a ser mayores las de la zona rural. Situación, ésta última, contraria a la referida clásicamente en la literatura y a la encontrada en los restantes estudios (18,28,29,162,171), si bien en el año 1991 una situación similar se refiere para otras provincias de la comunidad Castellano-Leonesa aunque valorado únicamente como porcentaje de casos y no en tasas por 100.000 hab. (126)

Quizá la situación de nuestra provincia, pudiera justificarse en que la capital de la misma, único núcleo urbano, tiene una población de 31.500 habitantes y sus características sociodemográficas pueden considerarse más la de una zona rural, ya que el predominio de casos en la zona urbana se ha descrito en poblaciones superiores a los 500.000 habitantes, frente a las poblaciones de menos de 100.000. (28)

Por otra parte, analizamos la media de edad de los casos registrados para cada una de las diferentes comarcas y zonas de residencia (tabla 54), siendo significativamente menor la media de edad de las comarcas que a su vez presentaban mayores tasas por 100.000 habitantes, es decir: Arcos de Jalón y Tierras altas -valle del Tera (35,5 y 33 respectivamente). Aunque fue aún menor la media de edad de los grupos marginales: presos, pacientes del centro de toxicómanos y desplazados (32, 28 y 33 años respectivamente).

Comparando la zona rural frente a la urbana (tabla 55), la media de edad fue significativamente menor en la rural, como corresponde a zonas con mayor incidencia de tuberculosis.

El centro penitenciario de la provincia, en el que residen unos 200 reclusos, presentó tasas mayores a las referidas en cárceles catalanas, cifrada para 1987 en 10,46/1.000 residentes (29), variando las de nuestro estudio de 20 a 80 casos /1.000 residentes / año, aunque hasta el año 1988 no existió ningún caso. En estos pacientes juega un papel importante la infección por VIH que presentaban cerca del 90% de ellos, por lo que suponemos que actualmente las tasas en otros centros penitenciarios también serán mayores conforme ha ido aumentando el número de casos con serología positiva al VIH como se refiere en la literatura. (173) Sin embargo en un estudio de Zaragoza en los años 88-92 encuentran únicamente un 6,3% de casos procedentes de centros penitenciarios, frente a nuestro 10%, a pesar de que la población de reclusos de referencia del citado estudio era mucho mayor. (157)

Por sectores profesionales (tabla 21) los grupos más afectados por orden de frecuencia fueron los de: jubilados, estudiantes, construcción, amas de casa y sector agrícola, siendo en conjunto el sector 2º (servicios) el grupo profesional más frecuente, datos similares a los de otros estudios. (29,148,157,162) Sin embargo, a pesar de que las profesiones sanitarias se han referido clásicamente como factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, ninguno de nuestros pacientes perteneció a este grupo, corroborando el trabajo de Puyuelo et al, (174) aunque si se reconoce un riesgo mayor en éstos trabajadores. (175)

Existía el antecedente de contacto con otros pacientes tuberculosos (tabla 22) en el 22% de los casos, aunque al suprimir los pacientes del centro de toxicómanos y los presos, éste porcentaje se reducía al 8,6%, aproximándose al 11-14% de otros estudios (18, 168) si bien en el trabajo de Alvarez (149) alcanzó el 30%. Hay que tener en consideración que al tratarse de un estudio retrospectivo, este dato estaba ausente en el 41,4% de los casos por lo que proporcionalmente nuestro porcentaje sería mayor.

El antecedente de TBC previa (tabla 23) en el 25,3% de los casos, resulta muy superior al 8-15% referido por otros autores, (18, 149, 157, 166, 168) quizá debido a que hemos considerado también a los pacientes que referían historia compatible con proceso tuberculoso sin otra confirmación, así como los casos en los que existían lesiones radiológicas compatibles con TBC antigua, si bien, el antecedente de TBC seguro, alcanzaba el 13% de los casos.

De los pacientes con proceso tuberculoso previo sólo un 25,5% habían recibido un tratamiento adecuado completo (tabla 24), alcanzando el 60% de los casos en los que existía la certeza de tratamiento no adecuado o no tratamiento. Nuestros datos coinciden con los de Caminero, (162) que encuentra

un 14% de pacientes que habían recibido tratamiento antituberculoso previo y sólo un 6,6% en el que la pauta había sido correcta y completa.

Analizamos además la existencia de antecedentes personales para cada localización de la enfermedad (tabla 62) coincidiendo con Prieto et al (18) en no encontrar antecedentes de TBC en ninguno de los casos de afección pleural aislada.

En cuanto al estado vacunal de nuestros pacientes, es de destacar que el 90% de ellos lo desconocían o no figurase dicho dato en su historia y que tan sólo un 2% refiriesen estar vacunados, en un país donde la vacunación ha sido sistemática hasta el año 1978.

Si analizamos la existencia de factores de riesgo o enfermedades asociadas, (tabla 25) un 72% de los casos presentaban uno o más de ellos, descendiendo este porcentaje al 52,7% si no contabilizábamos a los fumadores ni pacientes etílicos, cifra muy superior al 20-27% referido por otros autores, (18,162) sin embargo Martínez de Letona (65) refiere cifras similares a las nuestras, en torno al 50%.

El consumo de tabaco y alcohol en los pacientes tuberculosos, se ha descrito como proporcionalmente superior al de la población general aunque su patogenia no está del todo aclarada. (45, 176) La mayoría de autores (29, 65, 149, 162, 168) aportan porcentajes similares al nuestro en cuanto a tabaquismo (51-56%) pero no de etilismo (35-45%), esto puede ser debido a que en nuestro estudio hemos considerado únicamente a los bebedores de cantidades superiores a 80 gramos/día a pesar de que Aroza et al, con idéntico criterio, encuentran cifras del 42% frente a nuestro 25%. No obstante, hay que tener en cuenta que al tratarse de un estudio retrospectivo quizá este dato no se recogió con exactitud, ya que en bastantes casos figuraba el epígrafe de "bebedor moderado", sin cuantificar, no habiendo considerado a estos como pacientes afectos de etilismo, aunque quizá algunos de ellos superasen los 80 gramos/día, insistimos por tanto en la importancia de cuantificar la ingesta etílica. (148)

No obstante, los porcentajes tanto de tabaquismo como de etilismo resultaron superiores a los referidos en la población general de la comunidad Castellano-Leonesa cifrados en un 38,9% de fumadores y un 3,7% de bebedores excesivos (ingesta superior a 80 gramos/día). (177)

De los pacientes con hábitos tóxicos (Tabla 27) un 57% presentaban asociación de varios de ellos, siendo la más frecuente la de tabaco y alcohol que alcanzaba un 40% de los pacientes con hábitos tóxicos, resaltando que un 43% de los fumadores eran a su vez bebedores excesivos, cerca del 90% de los bebedores y un 70% de los ADVP eran fumadores. Potenciándose así los factores de riesgo y obligándonos a realizar una especial búsqueda de hábitos tóxicos, cuando se detecte uno de ellos.

El porcentaje de Diabéticos del 4,4%, cifra muy similar a la referida en otras series 3,8-4,4% (149, 157) resulta superior al 1,6% de la población general española. (178)

Hemos de realizar una obligada mención al elevado porcentaje de casos con patología gastroduodenal, alcanzando en otros estudios (157) un 3,8% de úlcus frente a nuestro 16,5% y un 1,6% de gastrectomías frente al 3,3% de nuestra serie, al ser nuestra provincia una zona de elevada incidencia de patología y cáncer gástrico, (146) estando ampliamente descrita su asociación a TBC por la aquilia y desnutrición. (179)

El 12,6% de ADVP de nuestro estudio, no difiere del referido por Caylá en 1986. (29) Sin embargo el 14% de casos con anticuerpos frente al VIH y el 9% de pacientes afectados de SIDA, suponen el doble de lo aportado por Caminero et al, (162) posiblemente debido a que su estudio fue realizado en 1988 y el nuestro abarca hasta 1993, habiendo aumentado considerablemente éstos casos en los últimos años. Sin embargo otros estudios, (19,180) encuentran en los años 1988-1992 únicamente un 3-5% de coinfección por el VIH. Creemos que esto es debido a que el 96% de los casos VIH positivos de nuestro estudio proceden del centro penitenciario y del de toxicómanos (casos que pudieran no haber sido incluidos en otros estudios), encontrando un único caso (0,5%) con anticuerpos frente al VIH en la población general de nuestro estudio. No obstante Sesma et al (87) refieren en los años 1985-1991 un 13,6% de coinfectados por el VIH.

En cuanto a la situación de los pacientes coinfectados por el VIH en el momento del diagnóstico de tuberculosis, en un 8% de los mismos ambos diagnósticos se establecieron a la vez, sin embargo en la serie de García Alcalde et al (181) dicho porcentaje asciende hasta el 34%, hay que reseñar que en nuestros pacientes no se realizó serología al VIH de forma sistemática, por lo que quizás el número de coinfectados y de diagnósticos de infección VIH a raíz del proceso tuberculoso pudiera ser superior.

En cuanto al diagnóstico de SIDA, en un 31% de los casos la enfermedad tuberculosa fue el criterio que estableció el mismo, poniendo así de manifiesto la importancia de la coinfección por tuberculosis en los pacientes VIH positivos, más aún a partir de 1994 con la modificación de los criterios del CDC para establecer el diagnóstico de SIDA, ya que toda enfermedad tuberculosa pasa a ser criterio suficiente para establecer dicho diagnóstico en los pacientes seropositivos al VIH. (182)

Llama la atención que en el 60% de las neoplasias (Tabla 26), el diagnóstico también se realizó de forma coincidente o a raíz del proceso tuberculoso, alcanzando el 100% de los casos en las neoplasias pulmonares, lo que apoya la idea de que los tuberculosos "enferman de tuberculosis por-

que mueren “ (50, 52, 53) y no al revés, asumiendo que estos casos serían fruto de reactivaciones endógenas favorecidas por la inmunodepresión.

El tiempo de demora (tabla 28) desde el inicio de síntomas atribuibles a TBC hasta el diagnóstico de la enfermedad fue, en promedio, de unos 4 meses, ligeramente superior al de otros estudios que lo cifran en 2-3 meses. (19, 166) En un 40% de los casos, la demora fue inferior al mes, mientras que en las restantes series (58, 128, 130, 163, 166) aparece entre un 44 a 53% de los casos; el 35% referido por Caminero en 1988 (162) es el único inferior al encontrado en nuestro estudio, aunque en 1992, en su zona, dicho porcentaje ascendió al 53%. (163)

También nosotros encontramos diferencias significativas en el promedio de tiempo hasta el diagnóstico en los diferentes años del estudio (tabla 45), aunque por el contrario que lo referido por Caminero, (163) 1991 y 1992 fueron los años de mayor demora en el diagnóstico, alcanzando 6 meses y medio de promedio aunque en 1993 descendió a 2 meses. Por tanto hemos de reseñar que nuestra demora en el diagnóstico aunque sin ostensibles diferencias fue la mayor de las encontradas en los restantes estudios similares de España y además, en los últimos años, no solo no ha mejorado esta situación sino que ha sido la peor de los años estudiados.

Al igual que en otros estudios, (18,19) el tiempo hasta el diagnóstico para las diferentes localizaciones de la enfermedad (tabla 65) fue estadísticamente diferente, coincidiendo con las demás series en que la localización pleural y meníngea fueron las de diagnóstico más temprano, y por el contrario la osteoarticular, genitourinaria y miliar y en general las extrapulmonares las de mayor retraso en el diagnóstico.

En lo referente a la forma de presentación de la enfermedad TBC (tabla 29), sin tener en cuenta la alteración radiológica, que por incluir tanto la pulmonar como la ósea y genitourinaria, fue el dato más constante, los síntomas que encontramos con mayor frecuencia fueron en primer lugar la tos (63%) seguida de otros tan inespecíficos como fiebre (60%), adelgazamiento (50%) y astenia (48%), predominando posteriormente los síntomas pulmonares (expectoración, dolor torácico, disnea y hemoptisis) al ser esta la localización más frecuentemente afectada. Hay que prestar especial atención a este predominio de la sintomatología general inespecífica, referida también por otros autores (157, 168, 183, 184) para poder así sospechar la enfermedad aún en ausencia de la clásica hemoptisis que solo apareció en el 14% de los casos u otros síntomas más específicos, para reducir así al máximo las demoras diagnósticas que no hacen sino facilitar la propagación de la enfermedad y empeorar la situación del enfermo en el momento del diagnóstico.

Encontramos referencia de la intradermorreacción de Mantoux únicamente en el 38% de los casos, bien porque no se realizó o porque no se

registraba en las historias clínicas, aunque el porcentaje no fue muy inferior al 56% que menciona Caminero. (162) Por el contrario, sí resultó llamativamente alto el porcentaje de reacciones negativas próximo al 50%, frente al 26-31% que encuentran otros autores, (162, 167) quizás porque en nuestro estudio existía un mayor porcentaje de infectados por el VIH y mayores de 85 años en quienes la frecuencia de anergia cutánea e inmunodepresión puede ser mayor.

En la tabla 30 observamos las localizaciones de la enfermedad en los diferentes casos, un 22% presentaban localización extrapulmonar y un 78% pulmonar aislada o asociada a otras localizaciones. Esta distribución es aproximadamente la encontrada en la literatura, oscilando el porcentaje de pulmonares de 72-85%, esta similar distribución resulta llamativa ya que el porcentaje de casos con diagnóstico microbiológico en las localizaciones extrapulmonares referido en algunos de los estudios (162,168,180) sólo alcanzaba el 32-36% frente al 65% de los casos de localización pulmonar, aunque en EE.UU. lo cifran en el 78% para las extrapulmonares. (47)

Al desglosar las localizaciones extrapulmonares, nos encontramos con que la distribución de éstas en nuestro estudio, difiere ostensiblemente de la encontrada por los restantes autores, sobre todo en cuanto al porcentaje de casos pleurales (3,2%) frente a un 6-26% de otros estudios, esta diferencia se justifica por la selección de casos con confirmación microbiológica, hecho ampliamente referido, (19,164) pues el crecimiento de *Micobacterium tuberculosis* en líquido pleural se ha referido que sólo es positivo en el 20-25% de los casos, obteniéndose mucho mayor rendimiento mediante la biopsia que alcanza el 81% de positividad. (18, 19) Esto se corrobora al comparar nuestros datos con los de los estudios de diseños similares, Domínguez et al (129) no encuentran ningún caso de afectación pleural y Telenti et al (164) un 8%, más próximo a nuestro 3,2%. Por otra parte también hay que tener en cuenta que el porcentaje de casos con afección pleural está en relación a la endemia de la zona estudiada. (20,21) pudiendo así justificarse las diferencias encontradas y sobre todo el elevado porcentaje de casos que aporta Prieto con un 17,5% de tuberculosis pleural con confirmación microbiológica, aunque en éste caso hay que reseñar que realizaban cultivo de líquido y biopsia, obteniendo hasta tres tomas antes de darlo como negativo.

En nuestro trabajo la primera localización extrapulmonar en frecuencia fue la genitourinaria con un 10% de casos, similar al 7,5 y 11% encontrados por Domínguez y Telenti respectivamente (129, 164) sin embargo en los restantes estudios ésta localización representaba el 0,3-1,2% (alcanzando el 3,4% si se contabilizaban las de afección mixta pulmonar y genitourinaria), (18, 19, 29, 162, 165, 180) esta diferencia podría ser debida a que al existir escaso número de casos pleurales, proporcionalmente estos

fuesen más frecuentes, así García Paez (168) refiere un 21,5% de TBC genitourinaria al incluir las TBC pleurales con las pulmonares.

Sin embargo llama la atención que en las restantes series (18,19,162,165,168,180) la segunda localización en frecuencia después de la pleural fue la ganglionar (5-10% de los casos), siendo ésta en nuestro estudio la cuarta en frecuencia, a pesar del elevado porcentaje de pacientes con anticuerpos frente al VIH en los que dicha localización es más frecuente, (24) lo que hace suponer que en muchos de los diagnósticos de TBC ganglionar de otros estudios no se obtenga la confirmación microbiológica, a pesar de la alta rentabilidad del cultivo de la punción ganglionar y la dificultad de diagnóstico diferencial con otras micobacteriosis y con otras afecciones ganglionares.

La TBC osteoarticular fue, llamativamente, la segunda en frecuencia alcanzando un 4,3% de los casos, sin embargo no superaba el 2,5% en las restantes series (29,162,180) salvo la de Prieto (18) y Telenti (164) con un 9 y 4% respectivamente, a pesar de ser ésta una localización en la que el diagnóstico por cultivo puede ser menos accesible.

Coincidimos con Telenti et al (164) en la elevada frecuencia de TBC pericárdica, que alcanzó un 2,2% en nuestro estudio y un 3,4% en el de Telenti frente al 0,7 de otras series. (18,185)

La afectación del SNC fue del 1,1% situándose en proporciones similares a las restantes series 1,1-2,5% (18,29,129,162,164,165,180) excepto en el estudio de García Paez (168) que ascendía al 5,8%, posiblemente porque recoge casos exclusivamente hospitalarios.

El porcentaje de casos con TBC miliar fue del 9,7% en nuestro estudio y del 1-4% según otros autores, (18,19,29) si bien la mayoría de las series no desglosan esta forma de TBC.

La proporción de casos con afectación de 2 localizaciones, fue similar en todos los estudios, (18,19,162,164,180,186) en promedio un 10,5%, prácticamente idéntico a nuestro 9,7%.

La distribución de las diferentes localizaciones a lo largo de los años (Tabla 43 y 56) no mostraron diferencias, observándose (fig. 15) tendencia ascendente tanto para la pulmonar como para la extrapulmonar, si bien en esta última, dicha tendencia fue mínima con una pendiente de la recta de 0,4. Por tanto, no constatamos el aumento del porcentaje de casos extrapulmonares referido en los EE.UU. (47, 187) debido al aumento de casos en enfermos marginales y VIH en los que la afección extrapulmonar se ha referido como más frecuente. (158,187)

También se ha referido que en zonas de mayor incidencia de TBC existe un menor porcentaje de casos extrapulmonares (187), hecho que jus-

tificaría la baja proporción de localizaciones extrapulmonares de las zonas de Arcos de Jalón y Pinares a pesar de las excepciones de Almazán y Soria Capital (tabla 63).

Al analizar la evolución a lo largo del estudio del porcentaje de casos extrapulmonares, observamos un descenso de éste en los últimos años ($y = 33 - 1,4x$), lo que estaría en relación al aumento de incidencia observado en éste periodo.

Al comparar las localizaciones según la serología al VIH (tabla 64), no encontramos el citado predominio de afecciones extrapulmonares en los pacientes coinfectados por el VIH, sino al contrario (8% frente al 25%), aunque sí existía mayor proporción de localizaciones mixtas. La única diferencia significativa encontrada, fue la mayor frecuencia de casos, en este grupo de pacientes, de la localización ganglionar sola o asociada a pulmonar, lo que justifica la no existencia del predominio extrapulmonar, pues precisamente en nuestros grupos marginales (presos, toxicómanos y transeúnte) la localización pulmonar tiene un predominio absoluto, existiendo un único caso extrapulmonar.

En cuanto a la distribución de las distintas localizaciones por grupos de edad (tablas 57-58), si bien no aparecieron diferencias significativas, observamos la ausencia de formas extrapulmonares en menores de 14 años, como corresponde a los casos de primoinfección, llamando la atención el que esta misma situación se reproduce en el grupo de 35-44 años, lo que haría suponer que la enfermedad de éstos pacientes también es fruto de primoinfección. El intervalo de edad de mayor proporción de casos extrapulmonares fue el de 45-74 años, descendiendo posteriormente en mayores de 75 años, al igual que lo referido por Alvarez et al. (149)

Así mismo, la mayoría de los casos de TBC pleural se dieron entre los 15-34 años, datos idénticos a los aportados por Alvarez et al (149) y la mitad de los casos de TBC ganglionar aislada y la totalidad de los de asociada a pulmonar afectaron al grupo de 25-34 años, edad de mayor frecuencia de infección por VIH.

Es de reseñar, el hecho de que todos los casos de TBC osteoarticular se dieron en pacientes mayores de 45 años, asumiendo por tanto que fueron por reactivación endógena de focos metastásicos en médula ósea de la infancia.

La media de edad para cada localización de la enfermedad (tabla 59), apreciamos diferencias significativas siendo los grupos de mayor edad los de afectación osteoarticular aislada o asociada a pulmonar así como, paradójicamente la pulmonar asociada a pleural, siendo precisamente las de menor edad la ganglionar asociada a pulmonar y la pleural aislada. Nuestras medias de edad fueron similares a las aportadas por Prieto, (18) si bien para

las localizaciones extrapulmonares refiere medias de edad ligeramente inferiores a las nuestras.

Así mismo observamos que los pacientes con afectación extrapulmonar presentaron una media de edad aproximadamente 8,4 años (0,89-15,96) mayor que los que tenían afectación pulmonar. Resultado que contrasta con la igualdad de medias de edad encontrada por Pavon et al (180) para ambos grupos, además en esta serie se refiere que los casos extrapulmonares presentaron una distribución por grupos de edad de aspecto bimodal con picos a los 20-30 años y 40-50 años frente a una morfología de campana para la forma pulmonar, mientras que en nuestro estudio, en ambos grupos la distribución fue bimodal y paralela, con acmés a los 25-34 años y 55-64 años, este último en edades ligeramente superiores al de Pavon et al.

Referente al sexo para cada localización de la enfermedad (tabla 70), no encontramos diferencias significativas al valorarlo conjuntamente, aunque al hacerlo para cada localización aisladamente, encontramos que en las afecciones pleural y ganglionar la relación hombre: mujer se invierte, existiendo mayor número de casos en mujeres en ambos grupos, en una proporción inversa a la de las restantes localizaciones.

Telenti (164) y Domínguez (129) constatan así mismo el predominio femenino de la TBC ganglionar, no así en el estudio de García Paez et al (168) que encuentra igual proporción para ambos sexos. Prieto et al (18) refiere para la localización pleural, porcentaje de mujeres idéntico al 67% de nuestro estudio. En cuanto a la TBC genitourinaria coincidimos con Telenti et al (164) en que es la localización de mayor proporción de varones, aunque García Paez (168) encuentra mayor número de mujeres.

Estudiando el grado de alteración de la radiología torácica en los 145 casos en que existió afectación de la misma (tabla 31), al comparar con otros estudios, (128,166) nuestra proporción de formas avanzadas es mucho menor, 25% frente al 42-52%. Esta diferencia puede ser debida a la utilización de diferentes criterios en la graduación de la radiología, pues algunos autores (162) consideran avanzada la mera existencia de cavernas. También, a una diferente selección de enfermos: Garros et al (128) seleccionan a pacientes con baciloscopia positiva, condicionando así una mayor extensión radiológica. No podemos justificar ésta menor afectación radiológica por un diagnóstico más precoz, ya que la demora diagnóstica de nuestros pacientes fue la mayor de las referidas.

En un 35,5% de los estudios radiológicos pulmonares se evidenció la existencia de cavernas, cifra muy similar al 37-41% de la mayoría de las series, (18, 29, 166, 168) llama la atención sin embargo que en el estudio de Sesma et al (19) con casos de diagnóstico exclusivamente hospitalario

encuentra únicamente un 23% y Caminero, (162) cuyo estudio no preselecciona casos un 60%.

Analizamos el tiempo hasta el diagnóstico para los diferentes grados de alteración radiológica, así como para la existencia o no de cavernas (tablas 67-68) y aunque las diferencias no resultaron significativas, sin embargo sí existía una diferencia de cerca de 60 días más de demora en los pacientes con cavernas y de 44 días entre la afectación mínima y la moderada, si bien la demora en los casos de alteración radiológica avanzada resultó inferior a los de moderada. Por tanto, de los datos de nuestro estudio no podemos establecer la relación entre una mayor alteración radiológica y una mayor demora en el diagnóstico, referida clásicamente. (29, 128, 162)

En la tabla 32 desglosamos las muestras por las que se obtuvo el diagnóstico de la enfermedad, con el resultado de la visión directa de las mismas. Epidemiológicamente, por su contagiosidad, el dato más importante es el número de pacientes con baciloscopia positiva en el esputo, en nuestro estudio fueron 80 casos. La densidad de incidencia de casos con baciloscopia positiva fue de 7,4 (tabla 44), inferior al 13,5- 24,03 aportados en otras series. (29, 123, 162, 171) Sin embargo la tasa que Caminero et al (163) refiere para los años 1991 y 1992 (12 y 15 casos/100.000/año respectivamente), está en un rango muy similar al nuestro para esos años.

Nuestro porcentaje de esputos con baciloscopia positiva, el 67,2% de las muestras de esputo fue similar al referido en otras series que oscilaba entre el 62-93%, (18,19,162,166,167) sin embargo en algunos estudios no se realizó estudio microbiológico en un 11-19,5% de los casos. (19,29,162,167)

En los 11 años estudiados se registraron 8 casos de resistencias bacilares, 2 resistencias primarias (3,6%), una a pirazinamida y la segunda a isoniacida y estreptomycinina y 6 (6,3%) resistencias secundarias a un sólo fármaco. Este porcentaje es algo inferior al 4-11% de resistencia primaria referido en las restantes series. (50, 52, 62, 84, 85, 87, 91-95, 149)

Al desglosar la proporción de resistencia primaria según su serología al VIH (tablas 71-72), fue del 1,3% en los seronegativos y del 10% en los positivos, similar al 10-13,5% de otros estudios. (84, 87) Coincidimos también con éstos autores al encontrar mayor proporción de resistencias en los pacientes positivos al VIH (un 36% en promedio), sin embargo otros autores (52,85,91) no encuentran en estudios españoles este aumento de resistencias en los coinfectados por el VIH.

Nuestro porcentaje de resistencias a más de un fármaco (1,05%), coincide con el referido en la literatura. (52,85)

Llama la atención que el único caso de resistencia primaria aislada a un sólo medicamento fue la cepa indiferente a la PZM, fármaco con muy escasa frecuencia de resistencias.

En la distribución de casos de resistencias a lo largo de los años estudiados (tabla 69), el porcentaje de resistencias fue aproximadamente constante del 5-8,3%, siendo sin embargo en 1993 el año de mayor porcentaje de resistencias alcanzando un 9,1%, aunque hemos de destacar que fue el único año en que se realizó estudio de resistencias en todos los casos, excepto en 1986 se estudiaron las resistencias en todos excepto uno de los casos y sin embargo no se encontró ninguna cepa resistente.

Se han referido ciertos factores de riesgo para el desarrollo de resistencias, entre ellos las edades jóvenes, (91) no constatándose éste dato en nuestro estudio (Tabla 70).

En cuanto al hábito enólico (tabla 73) tampoco encontramos diferencias significativas que lo hicieran valorar como factor de riesgo, por el contrario sí encontramos un mayor porcentaje de resistencias en los pacientes ADVP (tabla 75), seguramente por su asociación con la coinfección con el VIH.

La existencia de cavernas, por contener una mayor población bacilar, también ha sido considerado como factor de riesgo, (91) sin embargo, inexplicablemente en nuestro estudio aparecieron mayor número de casos resistentes en pacientes sin cavernas en su estudio radiológico (tabla 74), posiblemente justificado por la mayor proporción de resistencias en pacientes coinfectados por el VIH donde la existencia de cavernas es más infrecuente.

También Caminero et al (91) encuentran mayor porcentaje de resistencias en los pacientes con tuberculosis pulmonar que en los restantes, aunque en nuestro estudio el porcentaje también fue superior, dicha diferencia no era estadísticamente significativa (Tabla 76).

Las diferentes pautas de tratamiento utilizadas se desglosan en la tabla 34, el porcentaje de casos para las pautas 1 y 2 (pautas estándar de 6 y 9 meses respectivamente), resultó muy similar, siendo la utilización de las restantes ocasional. Sin embargo, si analizamos el uso de las diferentes pautas a lo largo de los años del estudio (tablas 46 y 47), se observa una inflexión del uso de las pautas 1 o 2 en el año 1989-1990, hasta 1989 predominaba la pauta 2 para pasar a ser la 1 la más utilizada en promedio un 52% (38,4-65%) más de casos.

La pauta 1 fue utilizada en un 69,5% de los casos en los años 90-93 y en un 22% en los años previos, a pesar de que la American Thoracic Society (74) recomienda el uso de la pauta 1 como estándar de elección como tratamiento para enfermos iniciales en 1986 y por la UICT en 1987, (75) en nuestro estudio ésta sólo comenzó a utilizarse mayoritariamente a partir de

1990, éste hecho e incluso una menor utilización de dicha pauta se constata en las restantes series, que refieren la utilización exclusiva de la pauta 2 en los años 86-89 (166) y de un 5,6-23% de uso de la pauta 1 en los años 1988-1992, (19,149,157,162,165) por lo que podemos considerar que la implantación de la pauta de 6 meses (2 INH+RIF+PZM y 4 INH+RIF) en nuestro estudio fue mayor que en los restantes.

Sin embargo al observar la duración de los tratamientos instaurados (tabla 35) observamos una tendencia a prolongar la duración de los mismos, siendo para la pauta 1 igual o superior a 1 año en un 10% de los casos. También hemos de reseñar el hecho de que en 3 casos la duración del tratamiento fue de 2 años y en otro alcanzó los 3 años.

Al comparar el uso de las diferentes pautas según la localización de la enfermedad (tabla 66), encontramos diferencias significativas con mayor utilización de la pauta 1, 35% (17,8-51,6%) en los casos que presentaban afectación pulmonar, haciendo especial mención al hecho de que ninguno de los casos de TBC genitourinaria aislada fueron tratados con la pauta 1.

En lo referente al tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento (tabla 36) desde la recogida de la muestra por la que se estableció el diagnóstico, en el 75% de los casos el inicio fue inmediato, superando los dos meses únicamente un 2,4% aunque en 2 casos la demora fue superior al año. Demoras superiores a 2 meses (tiempo que puede tardar el crecimiento de *Micobacterium tuberculosis*) no deberían existir, debiendo localizar y notificar al paciente y al médico que solicitó el cultivo la positividad del mismo, verificando la recepción de dicha información, en cuanto se confirme ésta.

Realizamos una valoración global del tratamiento recibido (tabla 37), siendo éste correcto solo en el 66% de los casos, situación muy diferente al 95% referido por Aranda et al. (188) Así mismo llama la atención el que en un 23,5% de los casos no se pautó la medicación en toma única diaria, sino en tomas repartidas a lo largo del día.

Solo un 4,7% de los pacientes presentaron efectos secundarios que requiriesen el cambio de pauta instaurada. Otros autores refieren cifras de efectos secundarios que oscilan entre el 8,4-25% (18, 149, 165, 166, 188,) sin embargo no hacen referencia al porcentaje de casos en que fue preciso cambiar la pauta instaurada por dicho efecto secundario, únicamente en el estudio de Prieto, (18) siendo en este caso un porcentaje inferior al nuestro, 2,1%, quizá pudiera deberse a que en su estudio todos los casos fueron tratados con la pauta 2 y un 1,2% de nuestros efectos secundarios fueron causados por PZM, fármaco no utilizado en la serie de Prieto, además de haberse descrito mayor frecuencia de efectos secundarios con la pauta 1. (149)

El 64% de pos pacientes fueron ingresados (tabla 39) para su diagnóstico y/o inicio del tratamiento, con una estancia media de 24 días, siendo superior a 1 mes en el 15% de los casos.

Aunque existe acuerdo en que los pacientes no deben permanecer hospitalizados más allá del tiempo necesario para el estudio diagnóstico del proceso, siempre y cuando éste no pueda realizarse ambulatoriamente (189) el porcentaje de ingresos en nuestro estudio es elevado aunque inferior al 77-85% referido por otros autores. (162, 165, 188) Nuestra estancia media es similar al 21,4% de la serie de Gallego et al. (166) e inferior al 43% de Garros et al. (128) Este último, encuentra un descenso de la estancia media a lo largo de los años, en nuestra serie, si bien la diferencia entre estancias medias en los años estudiados no resultó significativa, sí se observa importante descenso de la misma en los últimos 3 años (tabla 48).

Es de reseñar que únicamente 1 paciente fuese controlado desde su centro de atención primaria, a pesar de que hay zonas como la de Arcos de Jalón que distan de la capital de la provincia unos 100 kilómetros, ésta situación no es referida por ninguno de los restantes autores y para nosotros es sorprendente, pues supone que la Atención Primaria no está ejerciendo ninguna de las funciones que determina el consenso Nacional para el control de la tuberculosis (10).

De las categorías de la clasificación tras el fin de tratamiento (tabla 40) hemos de destacar por su importancia epidemiológica y deontológica 5 pacientes (2,7%) que no fueron tratados por desconocerse el diagnóstico de tuberculosis a pesar de existir la constancia del cultivo positivo para *M.tuberculosis*, situación que aunque idéntica a lo referido por Aranda et al, (188) no por ello deja de ser inadmisibile.

Por otra parte el porcentaje de casos curados clínicamente (tratamiento completo sin confirmación microbiológica) o microbiológicamente alcanzó únicamente el 64% de los pacientes siendo en las restantes series del 76-94%, (19, 149, 163, 165, 188) únicamente los porcentajes encontrados por Caminero et al (162, 163) en los años 1988 (35%) y 1989 (64,6%) resultaron inferior e igual al nuestro respectivamente, encontrando dicho autor porcentajes superiores en años posteriores, sin embargo en nuestro estudio dicho porcentaje permaneció constante a lo largo de los 11 años analizados.

El porcentaje de casos en que no se realizó seguimiento completo 9,1% fue similar al de otros autores 8-14% (18, 19, 149) distando del 28% encontrado por Caminero en el año 1988. (162) Lo mismo sucede en lo referente al 2,% de pacientes que abandonaron el tratamiento coincidente con el 2,5-4% de algunos autores (85, 149) pero no con el 21% de Caminero. (162)

De igual forma nuestros porcentajes de fracasos terapéuticos y trasladados a otros centros fueron similares a los de otros estudios. (19, 149, 165)

Sin embargo el 11,3% de fallecidos de nuestro estudio es superior al porcentaje referido por todos los restantes autores que oscila entre el 1,2-5%, (18,128,149,162,165) únicamente se aproxima el referido por Sesma et al (19) en torno al 10%, aunque en éste estudio descendía al 1% si consideraba sólo las atribuibles a la TBC. Posiblemente muchas de las restantes series recogían solo fallecimientos debidos al proceso TBC, no obstante en nuestro estudio éstas alcanzaban el 8%, si bien la mitad de ellos, aunque sin otras enfermedades relevantes hasta el diagnóstico, eran mayores de 75 años, lo que nos llevaría a la mencionada discusión de si los pacientes mueren porque enferman de TBC o enferman de TBC porque mueren. (50,52,53).

En todo caso, las tasas por 100.000 hab. y año de mortalidad por tuberculosis oscilaron entre 1,01 y 2,05 excepto en el año 1990 que alcanzó los 4,1 casos/100.000 hab. y año, coincidiendo con los brotes epidémicos de Arcos de Jalón y Pinares, considerándose los restantes años las propias de un país desarrollado, aunque superiores a las aportadas por el resto de los países europeos, (119) y similares a las del resto de España.

Únicamente existía en la historia clínica constancia de que se hubiera realizado estudio de contactos en un 13,7% de los casos, porcentaje muy inferior al de los restantes estudios que alcanzaba de un 45-92%. (162, 163, 167) Fueron testados 153 contactos (un promedio de 6 por cada caso), llama la atención nuestro 47% de infectados entre los estudiados, Cayla et al (29) encuentra únicamente un 20,5%, si bien otros estudios aportan cifras similares a las nuestras con un 45-55%. (101, 171)

En los casos seropositivos al VIH analizamos su media de edad para cada año (tabla 52 y figura 17), no encontrando diferencias significativas a lo largo de los años estudiados, sin embargo la media de edad para los seropositivos sí fue inferior, en todos los años excepto 1991, a la de los pacientes seronegativos así como para todos los casos considerados globalmente que resultó entre 16,4 -24 años inferior a la de los seronegativos.

Se ha referido que los pacientes VIH positivos influirían poco en la epidemiología general de la enfermedad, al tener mucha menor proporción de casos con cavernas en su estudio radiológico, así como menor proporción de pacientes con frotis positivos (135, 190). Valoramos estos dos parámetros comparativamente en los pacientes seropositivos y seronegativos (tablas 77-79), encontrando efectivamente un 16% (6-26%) menos de cavernas en los pacientes positivos. Sin embargo, coincidiendo con los hallazgos de Martín, (157) no encontramos diferencias en cuanto a la positividad en la visión directa, tanto en el esputo como en el conjunto de las muestras, por lo que la contagiosidad sería la misma.

Por otra parte analizamos la situación tras el fin de tratamiento comparativamente para ambos grupos de pacientes (tabla 80), encontrando

una mayor proporción de pacientes VIH aproximadamente un 30% (14-46,4%) en los que su situación tras el fin de tratamiento fue fracaso, abandono, traslado o falta de seguimiento completo, no superando las tasas de curación en este grupo de pacientes el 36% de los casos, por lo que sobre todo en este grupo de enfermos debería realizarse quimioterapia supervisada, con la pueden obtenerse tasas de curación de hasta el 90%.(115)

Por tanto valorando globalmente la situación de los pacientes seropositivos al VIH, hemos de tener en consideración que además de tener igual contagiosidad que los demás pacientes, en ellos la proporción de curaciones es menor, por lo que pueden facilitar la transmisión de la enfermedad.

5. CONCLUSIONES

Del análisis de nuestros resultados podemos establecer las siguientes conclusiones:

PRIMERA. Encontramos un elevado porcentaje de micobacterias no tuberculosas, apareciendo la mayoría de éstas en pacientes seronegativos al VIH. Así mismo, entre las tuberculosas, continúan existiendo casos de enfermedad por *Micobacterium bovis*, alcanzando un 5% de los casos registrados en los años 1991 y 1992.

SEGUNDA. Observamos una tendencia ascendente en la tasa de incidencia de casos de tuberculosis, mayor en los últimos años, que se constata para:

- El total de casos.
- Los casos pulmonares y extrapulmonares.
- Los casos con baciloscopia positiva.
- Los casos seropositivos y seronegativos al VIH.

TERCERA. Existe predominio en varones con una relación de 2,7:1, justificada por la mayor frecuencia de factores de riesgo en éstos pacientes.

CUARTA. Nuestros pacientes presentaron una distribución por edad de morfología bimodal, con un pico en el grupo de 25-34 años y otro en el de 55-74 años, desplazándose en los últimos años ambos picos hacia edades más jóvenes.

QUINTA. Las tasas por 100.000 habitantes y año para el global de la provincia no han superado en los 11 años estudiados los 34 casos, con una densidad de incidencia de 17,3. Sin embargo encontramos diversas comarcas con brotes epidémicos y tasas por encima de los 60 casos por 100.000 habitantes y año, llegando a alcanzar una tasa de 115 en Arcos de Jalón, habiendo aparecido éstos brotes a partir de 1990.

SEXTA. Encontramos un importante retraso en el diagnóstico, en promedio de unos cuatro meses, siendo 1991 y 1992 los años de mayor demora diagnóstica.

SEPTIMA. El porcentaje de curaciones alcanzó únicamente el 64%, permaneciendo éste porcentaje constante a lo largo de los años estudiados. En el 55% de los casos considerados como curados, no se realizó control microbiológico tras el fin del tratamiento.

OCTAVA. Se constata la implantación progresiva de la pauta estándar de tratamiento corto de seis meses, sobre todo a partir de 1990.

NOVENA. Persiste la tendencia a ingresar a los pacientes para el diagnóstico e inicio del tratamiento. Sin embargo se objetiva una franca disminución de la estancia media en los últimos años. Solo a uno de los pacientes se le realizó el seguimiento en su centro de atención primaria y en ningún caso el diagnóstico se estableció fuera del centro hospitalario.

DECIMA. Las tasas anuales de mortalidad por tuberculosis permanecen globalmente alrededor de 2 casos por 100.000 habitantes, como corresponde a un país desarrollado.

UNDECIMA. En los pacientes seropositivos al VIH encontramos, comparativamente con el resto de enfermos:

- Edad media, en promedio, 20 años menor.
- Aproximadamente un 35% más de cepas resistentes.
- Igual proporción de casos con baciloscopia positiva.
- Porcentaje de curaciones un 30% inferior

DUODECIMA. De todo lo expuesto se deduce que la tuberculosis, a pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, lejos de alcanzar su erradicación, asistimos a un resurgir de la misma, que supone un importante problema socio-sanitario. Esta situación se ve favorecida por el aumento de casos en los pacientes coinfectados por el VIH, pero también por la falta de concienciación de la magnitud del problema y la ausencia de un programa nacional de control de la tuberculosis, que potencie la interrelación de la atención primaria y la especializada, cuyo objetivo sería conseguir un exhaustivo control de éstos pacientes y mayores porcentajes de curación.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sauret J. En: *La tuberculosis a través de la historia*. Ed. RAYMA, Madrid 1990.
- 2.- Grmek MD, *Les maladies à l'aube de la civilisation occidental*. Paris. Payot, 1983.
- 3.- Campillo D. *La enfermedad en la prehistoria. Introducción a la paleopatología*. Ed Salvat. S.A. Barcelona, 1983: 25-30.
- 4.- Perez Tamayo R, *Enfermedades viejas y enfermedades nuevas*. México, Siglo XXI, 1985.
- 5.- Coury Ch. *Grandeur et déclin d'une maladie. La tuberculose au cours des âges*. Suresnes, Lepetit S.A., 1972: 193-215.
- 6.- Baguena MJ. *La tuberculosis y su historia*. Colección Histórica de Ciencias de la Salud, n° 3. Fundación Uriach; 1992: 40-48.
- 7.- Cañedo T, Gil A, Gomez E, Ortega A. En: *Tuberculosis. Laboratorio y clínica*. Publicaciones AEFA, San Sebastian, 1986.
- 8.- Rouillon A, Perdrozet S, Parrot R. *La transmisión du bacille tuberculeux. L'effect des antibiotiques*. Rev Fr Mal Respir, 1976; 4:241.
- 9.- Planas F, Manterola J. *Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar*. En: Ruiz JR. *Cómo diagnosticar en neumología*. Tuberculosis. Madrid: Ed JARPYO, 1990; 17-20.
- 10.- Grupo de trabajo sobre tuberculosis. *Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España*. Med Clin 1992; 98:24-31.
- 11.- Caminero JA. *Medidas básicas para el control de la tuberculosis en una comunidad*. Med Clin 1994;102:67-73.
- 12.- O'Brien RJ. *The epidemiology of nontuberculous Mycobacterial disease*. Clin in Chest Med 1989;10(3):407-418
- 13.- Declaración de micobacteriosis al BMS (1982-1983) BMS 36/84 1984;sem 2-8-sept:1-8.
- 14.- Daniel TM. Tuberculosis. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Martin JB, Fauci G, Root HC, eds. 12 de. McGraw Hill-Interamericana. España, Madrid 1991:750-758.
- 15.- Agustí A. *Tuberculosis pleuropulmonar*. Medicine, 4^a Ed. 1985; Vol 31:1316-1323.

- 16.- American Thoracic Society. Infectiousness of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:836-840
- 17.- Dannenberg AM. *Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:25-30.
- 18.- Prieto S, Guillen V, Garcia-Ruiz F, Fernandez-Saez R, Palenque E, Garzon A. *Enfermedad tuberculosa en un hospital general. A proposito de 445 casos*. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1990; 8 (5):263-269.
- 19.- Sesma P, Díaz -Minguez MD, Deben M, Garcia-Rodriguez JF, Grandes J, Rodriguez-Mayo MD. *Estudio clinicoepidemiológico de la tuberculosis en el área de Ferrol (1990-1991)*. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1994;12:443-448.
- 20.- Storey DD, Dines DE, Coles DT. *Pleural effusion: a diagnostic dilemma*. *JAMA* 1976; 236:2183-2186.
- 21.- Caminero JA. *Tuberculosis Pleural*. *Med Clin* 1990;94:384-388.
- 22.- Martinez-Berganza A, Cía P. *Epidemiología de las enfermedades de la pleura. A propósito de 562 casos*. *Med Clin* 1988;90:311-315.
- 23.- Cardellach F. *Tuberculosis Ganglionar. Revisión de 50 casos*. *Med Clin* 1983; 81:109-111.
- 24.- Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. *Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection*. *Arch Intern Med* 1989; 149:2201-2205.
- 25.- Caylá JA. *Epidemiología de la tuberculosis*. *Medicine*. Quinta edición. 1989; 31:1241-1249
- 26.- March P. *La evolución de la tuberculosis en España: situación actual. Dificultades y errores epidemiológicos*. *Arch Bronconeumol* 1987; 23:181-191.
- 27.- Planas F. *Etiopatogenia y clasificación de la tuberculosis*. En : Ruiz Manzano J. *Cómo diagnosticar en neumología. Tuberculosis*. Madrid Ed JARP-YO, 1990;9-11.
- 28.- Comstock GW. *Epidemiology of tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(2):8-15.
- 29.- Caylá JA, Jansá JM, Batalla J, Diez A, Parellada N, García A. *Tuberculosis en Barcelona. Analisis de 899 casos notificados 1986*. *Med Clin* 1988; 90:611-616.
- 30.- Cuello JA, Cisneros JM, Viciano P. *Situación actual del tratamiento de la tuberculosis*. *Enf Infec Y Microbiol Clin*-1990; 8(5)
- 31.- Caminero JA. *Tuberculosis*. Madrid. Gráficas Letra, 1991.
- 32.- American Thoracic Society. *The tuberculin skin test*. *Am Rev respir Dis* 1982; 124:356-363.

- 33.- Muñoz P, Villanueva A, Ruiz L, Calzada M. *2U de PPD RT-23: la dosis idónea para la realización de la prueba de Mantoux*. Med Clin 1988; 91(2):77-78
- 34.- Texidó A, Aguilar X. *La tuberculina*. En: Ruiz Manzano J. Como diagnosticar en neumología. Madrid, De JARPYPPO 1990; 21-24.
- 35.- Styblo K, Meijer J *Avances recientes en la epidemiología tuberculosa en relación con la formulación o readecuación de los programas de control*. Bol Un Int Tuberc Enf Resp 1978; 53:295-307.
- 36.- Texidó A. *Prevención de la tuberculosis*. En: Ruiz Manzano J. Como diagnosticar en neumología. Madrid, De JARPYPPO 1990; 32-35.
- 37.- Tala E. *Registro de la tuberculosis en Europa*. Bol Un Int Tuberc Enf Resp 1987; 62:76-78.
- 38.- March P *Problemática actual de la tuberculosis I, una revisión epidemiológica*. Arch Bronconeumol 1980; 16:29-34.
- 39.- Sutherland Y, Fayers PM. *The association of the risk of tuberculosis infection with age*. Bull Int Union Tuberc 1975; 50:70-81.
- 40.- Zapatero J. *La gastrectomía y la bronquitis crónica en el pronóstico de la tuberculosis pulmonar*. Rev Clin Esp 1982; 167:155-160.
- 41.- Zack MB, Fulkerson L, Stein. *Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1973; 108:1164-1170.
- 42.- Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T et al, *Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. JAMA 1986; 256:
- 43.- Inclan G et al. *Tuberculosis tardía generalizada en hemodiálisis crónica*, Med Clin 1982; 78:208.
- 44.- Millar JW, Horne NW. *Tuberculosis in immunosuppressed patients*. Lancet 1979;1:1176-1178.
- 45.- Rhodes RJ, Hames HG, Campbell MB. *The problem of alcoholism among hospitalized tuberculous patients*. Am Rev Respir Dis 1969; 99:440-442.
- 46.- Kindelan JM. *Tuberculosis y adicción a drogas por vía parenteral*. Rev Clin Esp 1987; 181:121-122.
- 47.- Bloch A, Rieder H, Kelly G, Cauthen G, Hayden C, Snider D. *The epidemiology of tuberculosis in the united states: implications for diagnosis and treatment*. Clinics in Chest medicine, 1989; 10(3):297-314
- 48.- March P. *Situación actual de la tuberculosis en España. III Congreso de la Sociedad Madrid-Castilla la Mancha de Medicina Interna*. Tuberculosis. Resumen de ponencias y comunicaciones 1991.
- 49.- Verger G. *Tuberculosis en enfermedades infecciosas*. Barcelona, ed Doyma 1988; 1:192-212.

- 50.- March P. *Situación actual de la Tuberculosis en España*. Med Clin 1991; 97:463-472.
- 51.- Centers for Disease Control. *A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States*. MMWR 1989; 38 (supl. 3):1-25
- 52.- Caminero JA. *Situación actual de la tuberculosis en España*. Arch Bronconeumol 1994; 30(8):371-374.
- 53.- Bombí JA, Solé M, Cortés M et al. *Análisis clínico patológico de una serie de 4.222 autopsias clínicas*. Med Clin (Barc) 1987; 89: 315-320.
- 54.- Alvarez Guisasola F, Franch Nadal J, Diego Dominguez F, Alvarez Torices JC, Alvarez Fernandez JL. *¿Que medidas epidemiológicas son útiles en la valoración de la enfermedad tuberculosa?*. Rev San Hig Pub 1990; 64:571-576.
- 55.- Styblo K, Meijer J, Sutherland Y. *La transmission du bacille tuberculeux, son evolution au sein d'une colectivité humaine*. Bull O.M.S. 1969;41:137-178.
- 56.- Cauthen GM, Pio A, Ten Dam HG. *Annual risk of tuberculosis infection*. Ginebra: World Health Organization, 1988. Report n°: WHO/TB/88.154
- 57.- Bello LM, Gasco F. *La infección tuberculosa en la provincia de las palmas (1990-1993)*. Atención primaria 1995; 15 (8):509-518.
- 58.- March P. *El control y la profilaxis de la Tuberculosis. Su aplicación actual en España. Perspectivas*. Arch Bronconeumol 1988; 24:151-156.
- 59.- Styblo K, Sutherland L. *Indices epidemiológicos en vue de la planificación de la surveillance et de l'evaluation des programmes antituberculeuses*. Bol Un Int Tuberc 1974; 49 (1):74-83.
- 60.- Styblo K. *Relacion entre el riesgo de infección tuberculosa y el riesgo de desarrollar una tuberculosis contagiosa*. Bol Un Int Tuberc 1985; 60:117-119.
- 61.- Bulla A. *Revisión de la morbilidad y la mortalidad por tuberculosis en el mundo según las declaraciones oficiales*. Bol Un Int Tub 1981; 56:129-138.
- 62.- Martinez Navarro JF, Martinez de Aragon MV, Berjon Barrientos AC, Rebollo Rodrigo H, Gutierrez Melendez P. *Información epidemiológica y Tuberculosis en España*. Rev San Hig Pub 1990; 64:347-357.
- 63.- Tala E. *Five years trend of tuberculosis in Europe. IUATLD Europe Region and WHO study*. Am Rev Resp Dis 1990; 141 (supl A):254.
- 64.- Caminero JA, Rodriguez de Castro F, Carrillo Diaz T, Rodriguez Bernejo JC. *Importancia de los grupos etarios como parámetro epidemiológico de enfermedad tuberculosa*. Med Clin 1991; 97(4):156-157.
- 65.- Martinez López de Letona J. *Actualidad de la Tuberculosis*. Enferm Infec Microbiol Clin 1990; 8(5):261-262.

66.- Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. *Red de vigilancia epidemiológica*. Datos extraídos de la base de datos del Sistema de Información Microbiológica (SIM). 1989-1993.

67.- Instituto Nacional de Estadística. *Anuarios estadísticos nacionales 1977-1989*.

68.- Barbeira Barja JM, Garcia Iñesta A. *El consumo de medicamentos antituberculosos como aproximación a unos indicadores de prevalencia*. Información Terapéutica de la Seg Soc 1984;1:16-21.

69.- March Ayuela P *Micobacterias no tuberculosas en Barcelona. Sensibilizaciones comparativas entre tuberculina RT-23 con sensitinas del Mycobacterium avium y scrofulaceum*. Rev Clin Esp. 1984; 175:141-147.

70.- American Thoracic Society. *Diagnostic standars and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14th Ed)*. Am Rev Respir Dis 1981;123:343-359.

71.- Mitchinson DA. *Basic mechanism of chemotherapy*. Chest 1979; 76 (Supl):771-781.

72.- Grosset JH. *Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis*. Clin Chest Med 1980;1 :231-241.

73.- Casal Roman MJ. *¿Que importancia clínica pueden tener los modernos inhibidores de las b-lactamasas en el tratamiento de la tuberculosis?*. Enf Inf Mic Clin 1986;4:207-208 y Cuello JA. *Enf inf microb clin* 1990; 8 (5).

74.- American Thoracic Society. *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children*. Am Rev Respir Dis 1986;134: 355-363.

75.- *Recomendaciones de la comisión de tratamiento (UICTER). Regímenes de quimioterapia antituberculosa*. Bol UICTER 1988; 63(2):64-69.

76.- British Thoracic Association. *Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis*. Lancet 1980; 1:1182-1183.

77.- *American Thoracic Society and the Center for Disease Control. Guidelines for short course tuberculosis chemotherapy*. Am Rev Respir Dis 1980; 121:611.

78.- *Tratamiento de la tuberculosis no respiratoria (Editorial)*. Lancet (ed Esp) 1986; 9:51-52.

79.- Dutt AK, Moers D, Stead WW. *Short course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. Nine year's experience*. Ann Intern Med 1986; 104:7-12.

80.- *Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: recommendations of the advisory committee for the elimination of tuberculosis (ACET)*. MMWR 1989; 38:236-238 y 243-250.

81.- Small P, Schechter G, Goodman P, Saude M, Chaison R y Hopewell PC. *Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency*. N Eng J Med 1991; 324:289-294.

82.- Ortega A. *Retratamientos en tuberculosis*. Rev Clin Esp 1987; 180:269-274.

83.- March Ayuela P, Lopez-Sanmartin JL, Smidt G, Seix T. *Epidemiologic significance of primary resistance in Spain*. Chest 1977; 72:683-684.

84.- March P. *La transmision de la resistencia al Micobacterium tuberculosis en los infectados por el VIH. La llamada 3ª epidemia del VIH*. Med Clin 1994; 102:98-100.

85.- Ausina V, Garcia Barceló M, Luquin M, Belda F, Fernandez J, Esteban G, Sauret J, Mirelis B, Prats G. *Estudio de las resistencias bacterianas primarias e iniciales en enfermedades tuberculosas de un hospital general durante 1983-1987*. Enf Inf Microbiol Clin 1990; 8:274-277.

86.- March P. *Resistencias primarias y secundarias a las drogas antituberculosas*. Revista Ibys 1970; 28:137-174

87.- Sesma P, Esteban J, Segundez MI, Manrique A, Espinosa P, Fernandez-Guerrero ML. *Aislamiento de Mycobacterium tuberculosis con resistencia primaria a quimioterápicos en pacientes con infección por VIH*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992; 10(7):416-20.

88.- Hopewell PC. *Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis*. Clin Infect Dis 1992; 15(3):540-7.

89.- Good RC, MastroTD. *The modern mycobacteriology laboratory: how it can help the clinician*. Clinics in Chest Med-1989; 10(3):315-322.

90.- Frieden TR; Sterling T; Pablos-Mendez A; Kilburn JO; Cauthen GM; Dooley SW. *The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City*. N Engl J Med. 1993 Feb 25. 328(8). P 521-526.

91.- Caminero JA, Gonzalez A, Rodriguez de Castro F, Juliá G, Fernandez JM, Cabrera P. *Epidemiología de las resistencias bacilares en la isla de Gran Canaria*. Arch Bronconeumol 1991; 27:17-22.

92.- Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, Dirección General de Salud Pública. *Tuberculosis (resistencia del Mycobacterium tuberculosis)*. Boletín Epidemiológico Semanal 1980; 1430:129-131.

93.- Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, Dirección General de Salud Pública. *Vigilancia de la tuberculosis*. Boletín Epidemiológico Semanal 1982; 1539:118-119.

94.- Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, Dirección General de Salud Pública. *Vigilancia de M. Tuberculosis y otras micobacterias 1982*. Boletín Epidemiológico Semanal 1983; 1597:209-211.

95.- Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, Dirección General de Salud Pública. *Vigilancia de M. Tuberculosis y otras micobacterias 1983*. Boletín Epidemiológico Semanal 1984; 1655:273-275.

96.- Glassroth J. *The physician's role in tuberculosis prevention*. Clinics in Chest medicine, 1989; 10(3):365-374.

97.- Hsu KHK. *Thirty years after Isoniacid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents*. JAMA 1984; 251:1283-1285.

98.- Purified protein derivat (PPD) *Tuberculin anergy and VIH infection: Guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis*. MMWR 1991; 40:27-33.

99.- American Thoracic Society: *Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases*. Am Rev Respir Dis 1983; 127:790.

100.- Gil Miguel A, Martín Idoeta O, Rey Calero J, Penín Alegre P, Astasio Arbizu P, Domínguez Rojas V. *Un estudio epidemiológico de la infección tuberculosa*. Aten Primaria 1990; 7(5):356-61.

101.- Ruiz Manzano J, Parra O, Roig J, Manterola J, Abad J, Morera J. *Detección temprana de tuberculosis mediante el estudio de contactos*. Med Clin 1989; 92:561-563

102.- Rose CE, Zerbe GO, Lantz SO, Bayley WC. *Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts*. Am Rev Respir Dis 1979; 119:603-609.

103.- American Thoracic Society. *Guidelines for the investigation and management of tuberculosis contacts*. Am.Rev.Respir.Dis 1976; 114: 459-63.

104.- Guerra FJ. *La tuberculosis de la comunidad*. Pathos, 1982; 35:70-93

105.- Cope R, Harstein AJ. *The anual chest roentgenogram for the control of tuberculosis in hospital employees; recent changes and their implications*. Am Rev Resp Dis. 1982; 125:106-107

106.- Solera J, Lopez E, Serna E. *Riesgo de tuberculosis en adictos a drogas por vía parenteral seropositivos frente al virus de la inmunodeficiencia humana. Un estudio de cohortes en comunidades para deshabitación de toxicómanos*. Med Clin 1992; 100:725-729.

107.- Lain Entralgo, P. *Historia universal de la medicina*. Barcelona, Ed Salvat S.A. 1982; Tomo VI:185-188.

108.- A Report from the research committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Present effectiveness of BCG vaccination in England and Wales*. Tubercle 1975; 56:129-137.

109.- Bignall JR. *Failure to control tuberculosis*. A personal view. *Tubercle* 1982; 63:171-174.

110.- Lert F. *Emergence et devenir du système de prise en charge de la tuberculose en France entre 1900 et 1940*. *Soc Sci Med* 1982:2073-2082.

111.- Malo de Poveda B. *La lucha contra la tuberculosis en España*. Madrid, Imp "Alrededor del mundo", 1919.

112.- Molero Mesa J, *Estudios medicosociales sobre la tuberculosis en la España de la restauración*. M^o de Sanidad (Colección textos clásicos Españoles de Salud Pública, n^o 25). 1987:21-28.

113.- Styblo K. *Aspectos sobre la Tuberculosis y la infección VIH a nivel mundial*. *Bol Un Int Tuberc Enf Resp* 1990;65(1):30-35.

114.- Kochi A. Government intervention programs in HIV/tuberculosis infection. *Outline of Guidelines for national tuberculosis control programs in view of the HIV epidemic*. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991; 66(1): 33-36.

115.- Centers for disease control. *Tuberculosis in developing countries*. *MMWR* 1990; 39(33):561-569.

116.- Kochi A. *Rol de la OMS en el control de la tuberculosis en el mundo*. *Bol Un Int Tuberc Enferm Resp* 1990; 65:103-104.

117.- Kochi A. *The global situation and the new control strategy of the World Health Organization*. *Tubercle* 1991; 72:1-6.

118.- From the centers for disease control and prevention. *Tuberculosis Morbidity- United States, 1992*. *JAMA* 1993; 270 (13):1525.

119.- Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. *Secular trends of tuberculosis in western Europe*. *Bull WHO* 1993; 71:297-306

120.- Bayer R, Dubler NN, Ledesman S. *The dual epidemics of tuberculosis and AIDS: ethical and policy issues in screening and treatment*. *Am J Public Health* 1993 May; 83(5):649-54.

121.- Reichman CB. *Fear, embarrassment, and relief: the tuberculosis epidemic and public health*. *Am J of Public Health* 1993; 83(5):639-641.

122.- Grupo de trabajo Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR). *Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultados de las encuestas realizadas por el grupo TIR en 1988*. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:202-209.

123.- *Estado de la infección y la enfermedad tuberculosa en España*. Resultados de las encuestas desarrolladas por el área de Tuberculosis e Infecciones respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). 1988-1993.

124.- Datos aportados por el Servicio y protección a la Salud. Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León. Dirección General

de Salud Pública y Asistencia. Programa de prevención de la tuberculosis en Soria. 1990-1993.

125.- Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Red de vigilancia epidemiológica. Datos extraídos de la base de datos de las enfermedades de declaración obligatoria nacional (EDO). 1980-1993.

126.- *La tuberculosis pulmonar en Castilla y León. Situación actual y evolución temporal.* Bol Epid de Castilla y León 1992;8(12), semanas 45-48/1992 del 1-22 Nov:89-96.

127.- Alcaide Mejias J, Altet Gómez MN, Taberner Zaragoza JL, Garrido Morales P, Salleras Sanmartí L.. *Epidemiología de la Tuberculosis en Cataluña: 1982-89.* Med Clin 1990; 95:529-534.

128.- Garros J, Iturriaga A, Garcia E. *Estudio de 1096 casos de tuberculosis pulmonar en Vizcaya 1982-1987.* Arch Bronconeumol 1990; 26:199-203.

129.- Dominguez J, Ruiz Serrano MJ, Balanzategui A, Liras G, Perez Pomata MT, Bisquert J. *Tuberculosis diagnosticadas microbiológicamente en la provincia de Guadalajara (1979-1990).* Bol Epid Sem 1992; sem 19-25 Enero/1992:29-31.

130.- Casal M, Gutierrez Aroca J, Jimenez R, Rubio M. *Estudio del retraso en la detección y tratamiento de casos de tuberculosis.* Rev Clin Esp 1986; 178(3):109-111.

131.- Van Deutekom H, Warris-Versteegen AA, Krijnen P, Postema CA, Van Wijngaarden JK, Van den Hoek JA, Continho RA. *The HIV epidemic and its effect on the tuberculosis situation in the Netherlands.* Tuber Lung Dis 1993; 74(3):159-162.

132.- Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. *HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention.* Tuberc Lung Dis 1992; 73(6):311-321.

133.- Murray JF. *An emerging global programme against tuberculosis: agenda for research, including the impact of HIV infection.* Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1991; 66(4):207-209.

134.- Styblo K. *The impact of HIV infection on the global epidemiology of tuberculosis.* Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1991; 66(1):27-32.

135.- March Ayuela P. *Tuberculosis y SIDA. Situación en España. Perspectivas.* Rev Clin Esp 1990; 186:365-368.

136.- Murray JF. *Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection during the 1990's.* Bull Int Union Lung Dis 1991; 66(1):21-25.

137.- Selwyn PA; Hartel D; Lewis VA; Schoenbaum EE; Vermund SH; Klein RS; Walker AT; Friedland GH. *A prospective study of the risk of tuberculo-*

sis among intravenous drug users with human immuno-deficiency virus infection. N Engl J Med 1989; 320(9):545-50.

138.- CDC, AIDS program. *Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome*. MMWR 1987; 36s1:35-15s.

139.- Mallolas J, Soriano E. *Resurrección de la tuberculosis*. Med Clin 1988; 91:142-144.

140.- Centers for disease control. *Tuberculosis and human immuno-deficiency virus infection: recomendations of the advisory commitee for elimination of tuberculosis*. MMWR 1989; 38:236-250

141.- Graham NMH, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzo RT, Scavotto J, et al. *Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1 seropositive and seronegative intravenous drug users*. JAMA 1992; 267:369-373.

142.- Instituto Nacional de Estadística. *Censo de Población 1981*. Madrid, I.N.E. Artes gráficas, 1984.

143.- Instituto Nacional de Estadística. *Padron municipal de habitantes 1986. Soria*. Madrid, I.N.E. Artes gráficas, 1986.

144.- Instituto Nacional de Estadística. *Censo de Población 1991*. Madrid, I.N.E. Artes gráficas, 1991.

145.- Gran enciclopedia Larousse vol 21, Barcelona, Ed Planeta 1990: 10336

146.- Ruiz Liso JM. *Tendencias neoplásicas en la provincia de Soria (1981-1990)*. Soria, INGRABEL 1992.

147.- *Distribución de municipios según diputaciones provinciales*. Diputación Provincial de Soria. Servicio de Cartografía 1994.

148.- Ciurano R, Brotons C, Forés D. *Actividades de prevención y promoción de la salud en el adulto*. En: Martin Zurro A, Cano Perez JF. Atención Primaria, 3ª de. Barcelona, Doyma 1994; 327-357.

149.- Alvarez Guisasaola F, Franch Nadal J, Diego Dominguez F, Alvarez Torices JC, Alvarez Fernandez JL, Rodriguez Robles JC. *Contribución al estudio de la tuberculosis en León 1983-1988*. VI Premio CIBA de la sociedad Castellano- Leonesa de patología respiratoria.

150.- Nie NH et al. SPSS: *Statistical package for the social sciences*. 2ª ed. New York:: McGraw-Hill, 1975

151.- Schwartz D. *La prueba de χ^2 y la comparación de varias reparticiones observadas. Problema general de relación entre dos caracteres cualitativos*. En: *Métodos estadísticos para médicos y biólogos*. Barcelona: Herderr SA, 1988:87-107

- 152.- Colton T. *Estadística descriptiva*. En: Estadística en Medicina. Barcelona: Salvat SA, 1990:11-58.
- 153.- Domenech JM. *Métodos estadísticos en ciencias de la salud*. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona: ed gráficas signo, 1990.
- 154.- Watherhouse J. *Cancer incidence in five continents*. Lyon IARC 1976; Vol. 3:456.
- 155.- Bernal M. *Método epidemiológico. Sus usos y aplicaciones*. Zaragoza. Ed. MIRA 1994.
- 156.- International Union against Tuberculosis, Commitee on Epidemiology and Statistics. Report of Meeting July 4-5,1966. Bull Int Union Tuberc 1967;39:74-5.
- 157.- Martín Algora I. *Perfil clínico actual de la Tuberculosis. Tesis Doctoral*. Zaragoza 1993.
- 158.- Sathe S, Reichman B. *Micobacterial disease in patients infected with the human immunodeficiency virus*. Clinics in chest medicine 1989; 10 (3):445 - 463.
- 159.- American Thoracic Society. *Mycobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome*. Am Rev Respir Dis 1987; 136:492-496.
- 160.- Aguirre JM, Povar J, Arazo P, Ramos C, Lezcano MA. *Tuberculosis causada por Mycobacterium bovis: A proposito de dos casos*. An Med Intern 1992;9(5):23-240.
- 161.- Jolis R, Sauret S, Ausina V, Cornudella R. *Infección por Mycobacterium bovis. Revisión de diez casos*. Arch Bronconeumol 1991; 27 supl-1:42-47.
- 162.- Caminero JA, Diaz F, Rodriguez de Castro F, Alonso JL, Daryany RD, Carrillo T, Cabrera P. *Epidemiología de la enfermedad Tuberculosa en la isla de Gran Canaria*. Med Clin 1991; 97:8-13.
- 163.- Caminero JA, Diaz F, Rodriguez de castro F, Pavón JM, Esparza R, Campos Y et al. *Medidas de control de la tuberculosis adoptadas en Gran Canaria en el periodo 1988-1992. Valoración de su eficacia*. Arch Bronconeumol 1994; 30 (supl 1):92-93.
- 164.- Telenti Asensio M, de Quiros JF, Susano R, Santos Rionda MJ. *Incidencia y localizacion de la tuberculosis en un hospital general (1982-1990)*. Med Clin 1993 ;101(5):199.
- 165.- Ignacio JM, De los Riscos E, Padin F, Ortega M, Roman D, Cabello F. *Programa de tuberculosis en un área sanitaria. Años 1988-1992*. Arch Bronconeumol 1994; 30 (supl 1):89.
- 166.- Gallego RM, Puyol E, Lorente T, Dominguez JL, Formento A, Marin JM. *Tuberculosis pulmonar activa en la comunidad. Presentación actual*. Aten Primaria 1992; 10(6):831-833.

167.- Querol M, Gonzalez L, Asensio Y, Custardoy J, Yagüe A, Gonzalo N. *Situación de la tuberculosis en el área 23 del Servicio Valenciano de Salud*. Arch Bronconeumol 1993; 29 (supl 1):31-32.

168.- Garcia Páez JM, Nuñez A, Canton T. *Estudio clínico-epidemiológico de la enfermedad tuberculosa*. Rev Esp Microbiol Clin 1987; 2(6):358-364.

169.- Salinas C, España P, Plerez J, Aguirregomoscorta JI, Ayarza R, Capelastegui A. *La tuberculosis en la comarca interior (Bizcaia); epidemiología y evaluación de un programa de control*. Arch Bronconeumol 1993; 29 (supl 1):30.

170.- Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE. *Tuberculosis in the United States*. JAMA 1989; 262:385-389.

171.- Miret P. *Programme against tuberculosis in an area of 5153 square kilometers and 1100000 inhabitants, in Cataluña (Spain)*. Am Rev Respir Dis 1990; 141(Supl 1):A.453.

172.- Center for Disease Control. *Tuberculosis in the United States, 1978*. HHS Publication No (CDC) 80-8322. Atlanta: CDC, 1980;3.

173.- *Prevention and control of tuberculosis in correctional institutions: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989;38(18):313-20.

174.- Puyuelo T, Hernandez E, Gatell JM, Soriano E, Agustí-Vidal A. *Prevalencia de la infección tuberculosa en el personal sanitario*. Med Clin 1989; 92:564-566.

175.- Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. *Tuberculosis among health care workers*. N Eng J of Med 1995; 332(2):92-98.

176.- Brown KE, Campbell MB. *Tobacco and tuberculosis*. Br J Dis Chest 1961; 55:150-152.

177.- Ministerio de Sanidad y Consumo. *Encuesta Nacional de Salud 1987*. Madrid, Ed. EINSA, 1989.

178.- Figuerola D, Castell C, Lloveras G *La diabetes en España. Análisis de la prevalencia y atención médica según el consumo de fármacos y material de autocontrol*. Med Clin 1988; 91:401-405.

179.- Thorn PH, Brookes VS. *Pectic ulcer, partial gastrectomy and pulmonary tuberculosis*. Br Med J 1976;1:603-608

180.- Pavon JM, Diaz F, Rodriguez JC, Acosta O, Campos Y, Cuyas J, Caminero JA. *Tuberculosis extrapulmonar. Epidemiología. Métodos diagnósticos y resultados terapéuticos en la isla de Gran Canaria (años 1988-1991)*. Arch Bronconeumol 1993; 29 (supl 1):32.

181.- Garcia-Alcalde ML, Pascual T, Gutierrez C, Diaz C, De la Fuente B, Moris J. *Tuberculosis en pacientes con infección por VIH. Experiencia de 9 años en un hospital general*. Arch Bronconeumol 1994; 30 (supl 1):89-90.

182.- CDC, AIDS program. *Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome*. MMWR 1992; 41:1-18.

183.- Marin JM, Velilla J, Caballero JA. *Tuberculosis pulmonar activa. Presentación clinicoradiológica actual*. Med Clin 1984; 82:607-611.

184.- Planas F. *Clínica y radiología de la tuberculosis*. En : Ruiz Manzano J. *Cómo diagnosticar en neumología. Tuberculosis*. Madrid Ed JARPYO, 1990; 12-16.

185.- Vidal R, de Gracia J, Ruiz J, Fite E, Monso E, Martín N. *Estudio controlado de 637 pacientes con tuberculosis. Diagnóstico y resultados terapéuticos con esquemas de 9 y 6 meses*. Med Clin 1986; 87:368-70.

186.- Alvarez Guisasola F, Franch Nadal J, Diego Dominguez F, Alvarez Torices JC, Alvarez Fernandez JL. *La tuberculosis en León. Aproximación epidemiológica*. Aten Primaria 1990; 7(10):611-4.

187.- Mehta JB, Dutt A, Harvill L, Mathews KM. *Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era*. Chest 1991; 99(5):1134-8.

188.- Aranda A, Guerra JL, Nuñez M, Vazquez B. *Revisión del manejo de la enfermedad tuberculosa en el área de salud Vigo-Meixoeiro durante el año 1991*. Arch Bronconeumol 1993; 29(supl 1):31.

189.- FOX *the modern management and therapy of pulmonary tuberculosis*. Proceedings of the Royal Society of Medicine 1977; 70:4-15.

190.- Chaison R, Gisela F, Theuer P. *Tuberculosis in patients with the acquired Immunodeficiency Syndrom*. Am Rev Respir Dis 1987; 136:570-574.

