

Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis

**Primera edición
1999**

Hans L. Rieder

**Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias
68, boulevard Saint-Michel 75006 París**

La publicación de la presente monografía ha sido posible gracias al apoyo de la Organización Mundial de la Salud, la Norwegian Heart and Lung Association, la British Columbia Lung Association, la Anti-Tuberculosis Association of Thailand, la Finnish Lung Health Association y la Hilton Fondation.

Editor:
Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

Título original:
"Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control"
First edition 1999

Traducción: Raúl Díaz
Edición: José Caminero Luna

Contenido

Prefacio.....	5
Agradecimientos.....	7
Introducción.....	9
1. Exposición al bacilo tuberculoso.....	11
Número de casos incidentes.....	11
Duración de la contagiosidad.....	12
Número de interacciones caso-contacts.....	12
<i>Densidad de la población.....</i>	<i>13</i>
<i>Tamaño de la familia.....</i>	<i>13</i>
<i>Condiciones climáticas.....</i>	<i>13</i>
<i>Edad de las fuentes de infección.....</i>	<i>14</i>
<i>Sexo.....</i>	<i>15</i>
2. Infección con el bacilo tuberculoso.....	17
Epidemiología etiológica: factores de riesgo de infección una vez que ha ocurrido la exposición.....	17
<i>Transmisión aérea a través de los núcleos de gotitas infecciosas.....</i>	<i>17</i>
<i>Características de un paciente contagioso.....</i>	<i>21</i>
<i>Circulación del aire y ventilación.....</i>	<i>24</i>
<i>Reducción de la expulsión de material contagioso proveniente de las fuentes de infección.....</i>	<i>25</i>
<i>Respuesta inmunitaria del huésped.....</i>	<i>26</i>
<i>Otros modos de transmisión: M. bovis.....</i>	<i>26</i>
Epidemiología descriptiva: incidencia y prevalencia de la infección.....	28
<i>Aspectos metodológicos de la medición de la infección.....</i>	<i>28</i>
<i>Evaluación de la sensibilidad de la prueba cutánea de tuberculina</i>	
<i>Problemas de la especificidad de la prueba cutánea de tuberculina</i>	
<i>en medicina veterinaria</i>	

Estandarización de la tuberculina y dosificación en los humanos
Variación de la especificidad de la prueba cutánea de tuberculina
con una dosis estándar de tuberculina
Enfoques para determinar la prevalencia de la infección tuberculosa
en presencia de reacciones cruzadas atribuidas a micobacterias
ambientales

Prevalencia de la infección	45
<i>Prevalencia de la infección en función de la edad y el sexo</i>	
<i>Prevalencia de la infección y densidad de la población</i>	
<i>Infección tuberculosa e indicadores socioeconómicos</i>	

Epidemiología predictiva: modelización del riesgo de infección	51
<i>Cálculo del riesgo de infección a partir de la prevalencia de la infección</i>	52
<i>Tendencias del riesgo de infección</i>	54
<i>Extrapolación del riesgo de infección a la prevalencia de la infección</i> <i>por grupos de edad</i>	58
<i>Riesgos de infección y casos contagiosos</i>	62

3. La tuberculosis-enfermedad

Epidemiología etiológica: factores de riesgo de presentar la enfermedad una vez ocurrida la infección	67
<i>Tiempo transcurrido desde la infección</i>	67
<i>Infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</i>	71
<i>Tuberculosis curada espontáneamente, con fibrosis residual</i>	75
<i>Edad</i>	76
Factores genéticos	77
<i>Sexo</i>	
<i>Masa corporal</i>	
<i>Tipos HLA</i>	
<i>Grupos sanguíneos</i>	
<i>Hemofilia</i>	
<i>Poblaciones vírgenes</i>	
<i>Otros factores genéticos</i>	
Factores medioambientales	82
<i>Abuso de sustancias</i>	
<i>Tabaquismo</i>	
<i>Abuso de alcohol</i>	
<i>Drogadicción por vía endovenosa</i>	
<i>Nutrición</i>	
<i>Malnutrición</i>	
<i>Régimen alimentario</i>	

Otras afecciones	85
<i>Silicosis</i>	
<i>Diabetes Mellitus</i>	
<i>Cáncer</i>	
<i>Insuficiencia renal</i>	
<i>Sarampión</i>	
<i>Gastrectomía</i>	
<i>Cortocircuito yeyuno-ileal</i>	
<i>Tratamiento con corticoesteroides</i>	
Embarazo	88
Factores asociados al agente etiológico	88
<i>Efecto de la dosis infectante</i>	
<i>Virulencia de las cepas</i>	
<i>Infección con M. bovis</i>	
Reinfección	91
Epidemiología descriptiva: morbilidad	93
<i>Tendencia evolutiva en los países industrializados</i>	94
<i>Diferencias geográficas en la frecuencia de la enfermedad</i>	99
<i>Diferencias en la frecuencia de la enfermedad dentro de la comunidad</i>	101
<i>Edad</i>	
<i>Sexo</i>	
<i>Nivel socioeconómico</i>	
<i>Factores raciales y étnicos</i>	
<i>Migración</i>	
<i>Densidad de la población</i>	
<i>Estado civil</i>	
<i>Abuso de sustancias</i>	
<i>Otros grupos de riesgo</i>	
Impacto de la infección con el VIH	116
<i>Estados Unidos y Europa Occidental</i>	
<i>África subsahariana</i>	
<i>Asia</i>	
<i>América Latina</i>	
<i>Contribución a la morbilidad tuberculosa, de la enfermedad primaria progresiva, de la reinfección exógena y de la reactivación</i>	126
<i>Tuberculosis atribuible a M. bovis</i>	127
Epidemiología predictiva: perspectivas de la epidemia	128
<i>Países industrializados</i>	128
<i>Países de escasos recursos económicos</i>	129

4. La muerte por tuberculosis.....	131
Epidemiología etiológica: factores de riesgo de muerte por tuberculosis (letalidad)	131
Epidemiología descriptiva: mortalidad	135
Epidemiología predictiva: tributo esperado de muertes por tuberculosis	139
Resumen y conclusiones	141
<i>Referencias bibliográficas</i>	<i>149</i>

Prefacio

Se puede lograr un control eficiente de la tuberculosis sin necesidad de poseer un gran bagaje de conocimientos teóricos al respecto. Sin embargo, es muy evidente que, una comprensión cabal del agente etiológico, de la presentación clínica y de la epidemiología de la tuberculosis, del papel de las diversas estrategias de intervención, así como de la manera de aplicar eficazmente las herramientas disponibles actualmente para su control, puede aumentar la eficiencia de un programa nacional de control de la tuberculosis. Los conocimientos teóricos también pueden ayudar a los responsables del programa, a todo nivel, si su práctica se realiza en base a los conceptos modernos del control de la tuberculosis y pueden servir igualmente para justificar sus acciones cuando éstas son cuestionadas por los demás.

La Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) organiza cursos internacionales sobre control de la tuberculosis. Estos cursos son en gran parte destinados al personal de salud que tiene responsabilidades a nivel regional o nacional del programa nacional de control. En ellos se pretende dar a los participantes amplios conocimientos teóricos sobre las bases de las estrategias modernas de control de la tuberculosis. Los cursos incluyen los siguientes componentes principales:

- Bases bacteriológicas del control de la tuberculosis
- Presentación clínica y diagnóstico de la tuberculosis
- Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis
- Estrategias de intervención en el control de la tuberculosis
- Principios del control de la tuberculosis (figura 1)

Se entrega a los participantes un material bibliográfico seleccionado, puesto al día regularmente, el cual constituye la base esencial de los módulos de enseñanza.

Los cinco componentes mencionados constituyen un todo, lógico y coherente y cada uno de ellos se construye apoyándose en los otros (figura 1). Primero, el participante adquiere un conocimiento profundo sobre el agente etiológico, el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, es decir, las bases bacteriológicas del control de la tuberculosis. En segundo lugar, aprende lo que el agente etiológico provoca en el individuo, es decir, la presentación clínica y el diagnóstico de la tuberculosis. En tercer lugar, se le enseña como se afecta la comunidad, es decir las bases epidemiológicas del control de la tuberculosis.

A partir de estas tres facetas fundamentales se discuten las intervenciones necesarias para proteger al individuo y a la comunidad, es decir las estrategias de

intervención. Finalmente, en vista de la implementación, estos cuatro componentes son combinados e integrados en un solo sistema de control: los principios de control de la tuberculosis.

A pesar de la abundante bibliografía proporcionada, los participantes a estos cursos han manifestado reiteradamente su interés en disponer de monografías ilustradas con los gráficos y figuras de cada módulo. Esta monografía sobre las bases epidemiológicas del control de la tuberculosis, es un intento de respuesta a este deseo manifestado por los participantes.

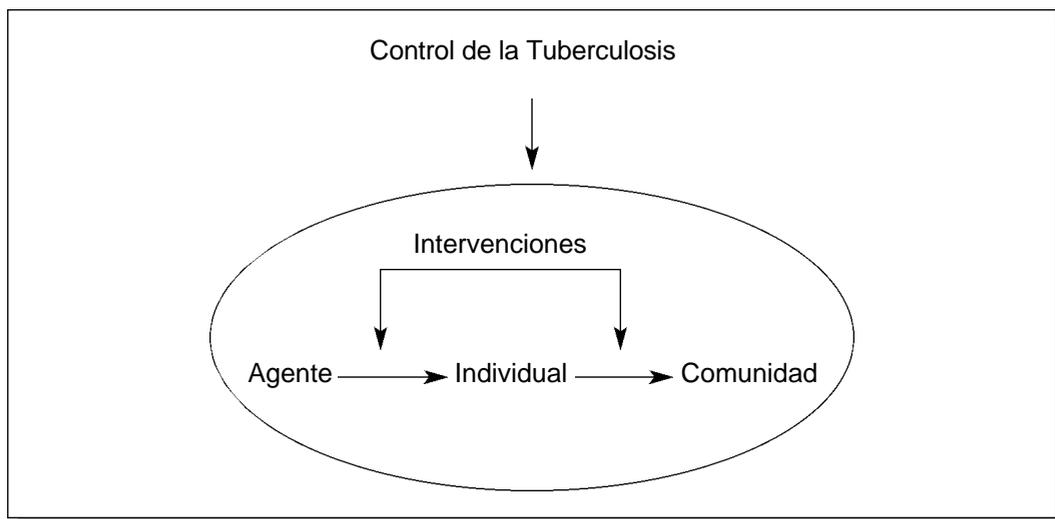


Figura 1. Los cinco elementos necesarios para la comprensión del control moderno de la tuberculosis.

Agradecimientos

El autor desea expresar su profunda gratitud a los cientos de participantes a los cursos, para los cuales se elaboró este material y que permitieron su evaluación. La interacción entre los participantes durante varios años ha reforzado la lógica, mejorado la fluidez de la presentación y aumentado la comprensión de la epidemiología como ciencia básica al servicio del control de la tuberculosis.

Martien W. Borgdorff, George W. Comstock y Kevin M. de Cock han hecho contribuciones importantes para mejorar el contenido de esta monografía. Thuridur Arnadottir, Christopher Dye, Donald A. Enarson y Arnaud Trébucq han realizado una revisión crítica del documento y aportado valiosas sugerencias para su mejoramiento. Robert L. Cowie y Robert Steffen han dado comentarios positivos sobre el texto de la monografía. Clare Pierard ha contribuido a la edición final del manuscrito. Agradecemos sinceramente a todos ellos.

La producción y la distribución de esta monografía no habrían sido posibles sin las generosas contribuciones financieras del Programa Mundial de Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud, la Norwegian Heart and Lung Association, la British Columbia Lung Association, la Anti-Tuberculosis Association of Thailand, la Finnish Lung Health Association, y la Hilton Fondation.

París y Berna, julio de 1999

Introducción

La epidemiología es la ciencia básica de la medicina preventiva y de la salud pública. Es importante para aquéllos involucrados en la práctica clínica, la investigación y las políticas de salud pública.

Esta monografía se refiere a la epidemiología de la tuberculosis. Intenta definir los factores determinantes de la tuberculosis en términos de exposición, infección, enfermedad y muerte. A fin de mostrar la estructura conceptual de la epidemiología de la tuberculosis, se proporcionan ejemplos pertinentes, seleccionados de la literatura biomédica. Este enfoque debiera dar las bases para una comprensión intuitiva y racional de la dinámica de la epidemia.

Para facilitar la comprensión de la importancia de la epidemiología de la tuberculosis como base para la implementación de un programa nacional de control de la tuberculosis exitoso es útil tener presente un modelo que siga la patogénesis de la tuberculosis desde la exposición al agente etiológico hasta la muerte. El modelo debe ser suficientemente complejo como para permitir la distinción de los principales determinantes de la epidemiología de la tuberculosis, pero lo bastante simple como para definir los indicadores más importantes, esenciales para comprender la dinámica de la enfermedad. Se propone un modelo de este tipo, obtenido de la clasificación de la tuberculosis de la American Thoracic Society y de los Centers for Disease Control (CDC, ahora Centers for Disease Control and Prevention) de los Estados Unidos [1], mostrado en la figura 2 [2].

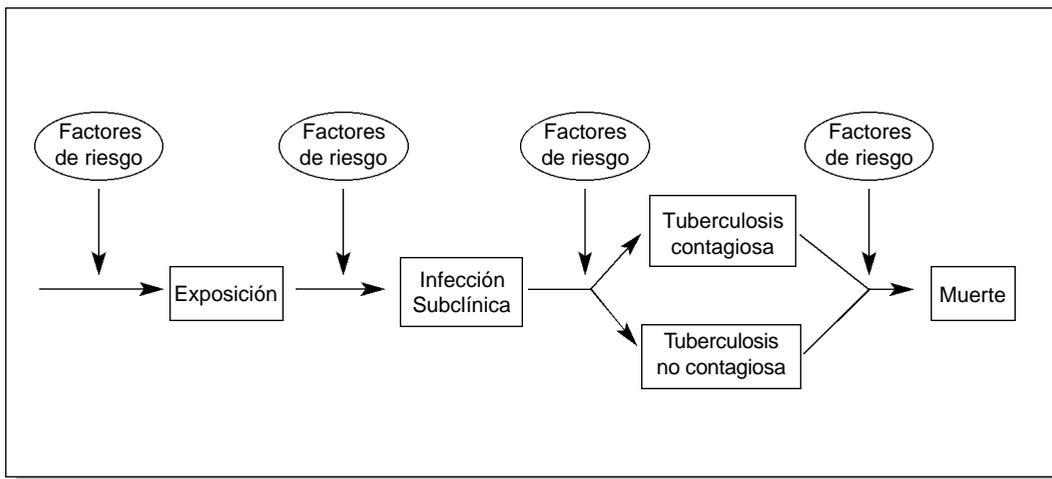


Figura 2. Un modelo para la epidemiología de la tuberculosis, basado en su patogénesis. Figura reproducida con la autorización de Urban & Vogel [2].

Según este modelo, se pueden distinguir cuatro etapas en la patogénesis de la tuberculosis: exposición, infección, enfermedad y muerte.

La exposición a un caso potencialmente contagioso es un pre-requisito para ser infectado. Una vez que el individuo está expuesto, hay factores que determinan el riesgo para llegar a estar infectado, factores de riesgo que determinan la probabilidad que un individuo infectado desarrolle una tuberculosis y factores de riesgo que determinan la probabilidad que un individuo enfermo muera de tuberculosis.

El marco epidemiológico que permite entender la dinámica de la tuberculosis en una comunidad, que proponemos aquí, se refiere, de manera simplificada, a tres tipos de enfoques epidemiológicos. El primero se denomina epidemiología analítica o, para usar un término intuitivamente más atractivo, epidemiología etiológica [3]. La epidemiología etiológica se propone distinguir e identificar los factores que aumentan la probabilidad de pasar de un estadio al siguiente. El segundo es la epidemiología descriptiva de la tuberculosis, que pone de relieve la frecuencia y la distribución de la infección, de la enfermedad y de la muerte por tuberculosis en los diferentes grupos de población.

Finalmente, la epidemiología predictiva, utiliza técnicas de modelización para prever el curso probable de la epidemia de tuberculosis en una comunidad dada, en base a observaciones del pasado. En esta monografía se discuten sucesivamente la exposición, la infección, la enfermedad y la muerte. Mientras que en otros textos se discute frecuentemente la epidemiología descriptiva antes que la epidemiología etiológica, nos pareció más atractivo invertir este orden y comenzar cada etapa patogénica con la epidemiología etiológica, seguida de la epidemiología descriptiva, para terminar con la epidemiología predictiva. Se ha elegido este enfoque, puesto que uno necesita conocer primero los factores que conducen a una determinada situación para entender las razones de su magnitud y en base a ellas poder proyectar el futuro de la epidemia.

CAPÍTULO I

Exposición al bacilo tuberculoso

Los principales factores que determinan el riesgo de exposición al bacilo tuberculoso incluyen el número de casos incidentes contagiosos en la comunidad, la duración de su contagiosidad y el número y la naturaleza de las interacciones entre un caso y un sujeto susceptible en contacto con él (un contacto) por unidad de tiempo de contagiosidad.

Dado un número definido de fuentes de infección, el número de personas que podrían estar expuestas a los bacilos tuberculosos provenientes de estos casos, puede variar considerablemente, según la duración de su contagiosidad y el número y la naturaleza de las posibles interacciones caso-contacts por unidad de tiempo de contagiosidad. No es fácil definir el concepto de “exposición”, pues en su sentido más amplio, todos los seres humanos están expuestos al mismo espacio aéreo. Es así como se necesita una definición más pragmática de este término. En esta monografía se entenderá por exposición significativa el contacto entre dos individuos en una proximidad suficiente como para permitir la conversación entre ellos o, dentro de espacios confinados donde el remplazo del aire (ventilación) ha sido incompleto entre las visitas sucesivas de dos personas.

En las áreas rurales, por ejemplo, el número de personas expuestas a un solo caso podría ser considerablemente más bajo que en las áreas urbanas. Del mismo modo, un caso que se presenta en un hogar puede producir la exposición de un número variable de personas, dependiendo del tamaño del hogar. Es más probable que los casos provoquen la exposición de las personas con las cuales tienen una relación social natural, p. ej. la gente de edad similar o de un mismo grupo social. Las condiciones climáticas pueden afectar considerablemente el comportamiento por la influencia que ellas tienen sobre la cantidad de tiempo pasado fuera de los espacios confinados.

Número de casos incidentes

Sin la presencia de casos contagiosos no se produce una exposición importante. Sin embargo, si bien el nivel de incidencia de casos infecciosos es un requisito

indispensable para determinar la exposición, el riesgo que tienen las personas susceptibles de estar expuestas a los bacilos de los casos incidentes de tuberculosis, depende de un cierto número de factores. Así, a un mismo nivel de incidencia, el riesgo de exposición puede variar considerablemente. Se pueden identificar los siguientes factores que modifican el riesgo de exposición con un número constante de nuevas fuentes de infección en la comunidad

Duración de la contagiosidad

La duración de la contagiosidad de un nuevo caso contagioso es de importancia crucial para determinar el riesgo que tiene la población general, de estar expuesta a dicho caso. El riesgo de exposición aumenta notablemente si la contagiosidad es prolongada, en comparación con un corto período de contagiosidad. El instante en que se produce la infección durante el período de transmisión, es por supuesto importante, pero las infecciones superpuestas provenientes de un mismo caso contagioso pueden ser redundantes y con escasa importancia epidemiológica. Sin embargo, puesto que la proporción de contactos que se encuentran infectados en el momento del diagnóstico de un caso índice con baciloscopia positiva es de 30 a 40% [4], esto significa que una gran proporción de contactos sigue siendo susceptible a una nueva infección si el caso no es detectado (y tratado con una quimioterapia adecuada).

Un caso de tuberculosis contagiosa no tratada permanecerá contagioso por un período más largo que un caso diagnosticado y tratado adecuadamente de manera oportuna. La intervención temprana con una quimioterapia apropiada reduce el tiempo de contagiosidad y, por consiguiente, la probabilidad de exposición de los miembros de la comunidad. Tan importantes como los casos de contagiosidad prolongada son aquéllos que son diagnosticados, que comienzan una quimioterapia, pero una quimioterapia inadecuada. Se considera que una quimioterapia es inadecuada cuando la asociación de medicamentos es inapropiada o las dosis son incorrectas o cuando el paciente presenta cepas de bacilos resistentes a uno o más de los medicamentos utilizados [5-7] o cuando los pacientes son irregulares en la toma de los medicamentos prescritos o cuando los seleccionan.

Número de interacciones caso-contactos por unidad de tiempo

El número y la naturaleza de las posibles interacciones caso-contactos varía considerablemente según la conducta individual y sus oportunidades de relación con otras personas de la comunidad. Algunos factores obvios, que varían en el tiempo y en el espacio geográfico son los siguientes.

Densidad de la población

La densidad de la población varía enormemente entre los diferentes países y al interior de un mismo país. La naturaleza de la vivienda y el número de personas que comparten una vivienda tienen un impacto importante sobre el riesgo de exposición cuando un caso de tuberculosis habita en esa vivienda. Además, las áreas urbanas tienen una densidad de población mucho más elevada que las áreas rurales. El número de contactos posibles de un paciente tuberculoso en un área rural puede ser menor, por unidad de tiempo que el de un paciente que vive en un sector urbano (con vivienda y tamaño familiar similares). Así, la probabilidad de una persona susceptible de estar expuesta a un paciente tuberculoso aumenta con la densidad de la población, aun si la incidencia es la misma.

Tamaño de la familia

El tamaño de la familia ha cambiado considerablemente durante el último siglo en los países industrializados. Por ejemplo, en 1900, en Suiza, el promedio de niños presentes en el hogar era de dos y en 1990 era de menos de uno [8]. Evidentemente, el número de niños expuestos debe disminuir bajo tales circunstancias, aun si la probabilidad de los padres para presentar una tuberculosis contagiosa permanece la misma. Las modalidades de vida al interior de la familia revisten una importancia aun mayor, p. ej. las costumbres con respecto al modo de dormir o las responsabilidades para el cuidado de los niños.

Condiciones climáticas

Cuando el clima es cálido, las actividades sociales exteriores son mucho más comunes que cuando el clima es más frío, tal como en los países del norte de Europa, que tienen inviernos largos y fríos. Los bacilos tuberculosos eliminados en espacios exteriores se dispersan rápidamente y expuestos a la luz solar mueren en poco tiempo, debido a los rayos ultravioletas. Al contrario, los bacilos tuberculosos eliminados por un paciente al interior, en espacios confinados y escasa ventilación, pueden mantenerse vivos y constituir potenciales causas de infección por períodos prolongados. Una persona que entra a una habitación con estas características, puede estar expuesta, incluso si el paciente contagioso ya no estaba presente en ella. Un clima frío incita a la gente a congregarse al interior aumentando así la probabilidad de exposición si en el grupo se encuentra un caso de tuberculosis. Al contrario, las actividades interiores se reducen en los climas templados o tropicales y la ventilación de los espacios interiores es mejor debido a que las ventanas pueden mantenerse abiertas durante mucho más tiempo que en los climas fríos.

Edad de las fuentes de infección

La exposición más intensa ocurre probablemente en las personas que compartan el mismo hogar o que pasan más tiempo en la misma habitación con un caso contagioso (p. ej. los que viven en una institución cerrada). En los países industrializados, los padres exponen a sus hijos en mayor medida que los abuelos, quienes con frecuencia no viven en el mismo hogar. De la misma manera, puesto que la mediana de edad de los pacientes tuberculosos en los países industrializados ha aumentado progresivamente en las últimas décadas y que la mayoría de los casos se presentan ahora en las personas de edad avanzada (ver capítulo 3), la probabilidad de exposición de los niños tiene necesariamente que haber disminuido. Esto se observa claramente en la figura 3 [9]. En un lapso de 30 a 40 años, la mediana de edad de los pacientes de tuberculosis aumentó en 30 años, desplazándose de la generación de los padres a la de los abuelos.

Los modelos de participación social son fundamentales en la dinámica de la transmisión de la tuberculosis [10, 11]. Una noción corriente es que la gente tiende a mantener relaciones sociales con aquéllos de la misma edad: es altamente inusual ver un septuagenario mezclado con adolescentes en una discoteca. Una excepción notable es la de un hogar de padres con niños pequeños.

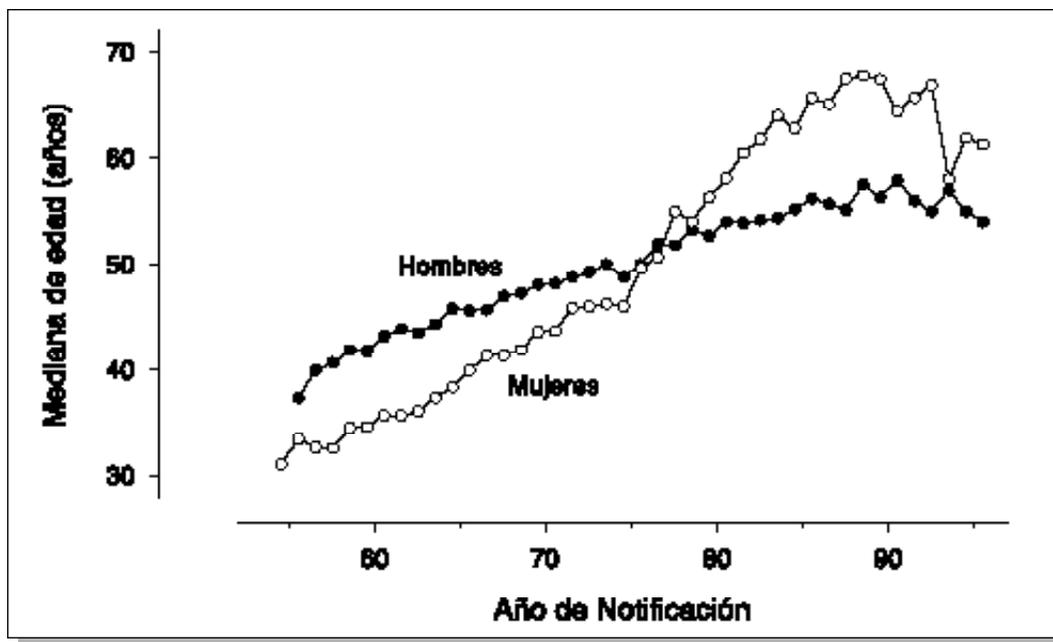


Figura 3. La mediana de edad de los casos nuevos de tuberculosis, según el sexo, en Finlandia, 1954-1995, ajustada para los cambios de la estructura de edad de la población [9].

En este caso, dos generaciones se encuentran en estrecho contacto y esta interacción social va más allá de la familia, pues los amigos de los niños y sus padres, también están en contacto.

No hay razón para creer que los pacientes tuberculosos se comportarán de manera diferente, a este respecto, que la población no afectada. En realidad, hay evidencias que el riesgo de infección tuberculosa varía considerablemente con la edad [12]. Esto es una observación importante, pero no lo suficientemente concluyente en ella misma como para aceptar la hipótesis de una transmisión preferentemente intrageneracional. La generación que cría a los niños tiene contactos importantes tanto intra como intergeneracionales, pero a medida que esta cohorte crece en edad, una proporción cada vez mayor de sus niños es liberada de la custodia de los padres y en los contactos empiezan a dominar las interacciones sociales intrageneracionales. La epidemiología de la morbilidad tuberculosa en Europa ha mostrado un rápido aumento en la mediana de edad de los pacientes tuberculosos. Aun si la incidencia bruta de tuberculosis fuera la misma, el riesgo de transmisión a las generaciones más jóvenes debe seguramente disminuir en este caso, debido a que los pacientes de edad avanzada están menos involucrados en la atención de los niños que los pacientes más jóvenes. Por otra parte, aun si el riesgo de infección tuberculosa puede permanecer alto en las generaciones de mayor edad, como ha sido demostrado en los residentes de las casas de retiro en Arkansas, Estados Unidos [13], las consecuencias están lejos de ser tan graves como lo serían si la tuberculosis se presentara predominantemente en los jóvenes y esto por dos razones. Primero, es más probable que la transmisión se produzca de manera predominantemente intrageneracional y, en segundo lugar, la probabilidad acumulativa de una progresión final a la enfermedad se encuentra notablemente reducida debido a la más breve esperanza de vida restante.

Sexo

El grado de interacciones sociales según el sexo difiere en gran medida en las diversas sociedades. En algunos países las mujeres y los hombres toman parte de manera casi igualitaria en las actividades públicas, mientras que en otros, las mujeres llevan una vida muy recluida. Así, las oportunidades de exposición a un caso infeccioso, tanto al interior como al exterior del hogar deben diferir para los hombres y las mujeres.

CAPÍTULO 2

Infección con el bacilo tuberculoso

Epidemiología etiológica: factores de riesgo de infección una vez que ha ocurrido la exposición

La probabilidad de infección con *Mycobacterium tuberculosis* depende del número de núcleos de gotitas infecciosas por volumen de aire (densidad de partículas infecciosas) y de la duración de la exposición de un individuo susceptible a estas partículas.

Transmisión aérea a través de los núcleos de gotitas infecciosas

El riesgo de infección con el bacilo tuberculoso (complejo *M. tuberculosis* que incluye las especies patógenas *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum*) es de naturaleza ampliamente exógena.

Fue Robert Koch quien sospechó que la tuberculosis se transmite primariamente por vía aérea, en su línea de razonamiento original para probar que el bacilo tuberculoso es la causa de la tuberculosis [14, 15]. Dado que observó que la mayoría de los casos empezaban en el tracto respiratorio, dedujo que "...los bacilos son usualmente inspirados con el aire..." [15]. No obstante, la demostración experimental sólo se realizó varias décadas más tarde [16].

Un avance mayor en la comprensión de la transmisión aérea se produjo con el trabajo de Wells en la Escuela de Salud Pública de Harvard [17]. Para que el agente infeccioso sea transmisible por vía aérea, debe permanecer suspendido en el aire. La velocidad con la cual una gotita cae al suelo es proporcional a su superficie o al cuadrado de su diámetro. En el aire saturado de humedad, todas las gotitas, salvo las más pequeñas, caen al suelo en menos de 10 segundos desde una altura de dos metros (figura 4) [17]. Así, el tiempo que las gotitas más grandes permanecen en el aire es demasiado corto para que puedan ser inhaladas por una persona susceptible. La característica más importante de las gotitas de líquido es su tendencia

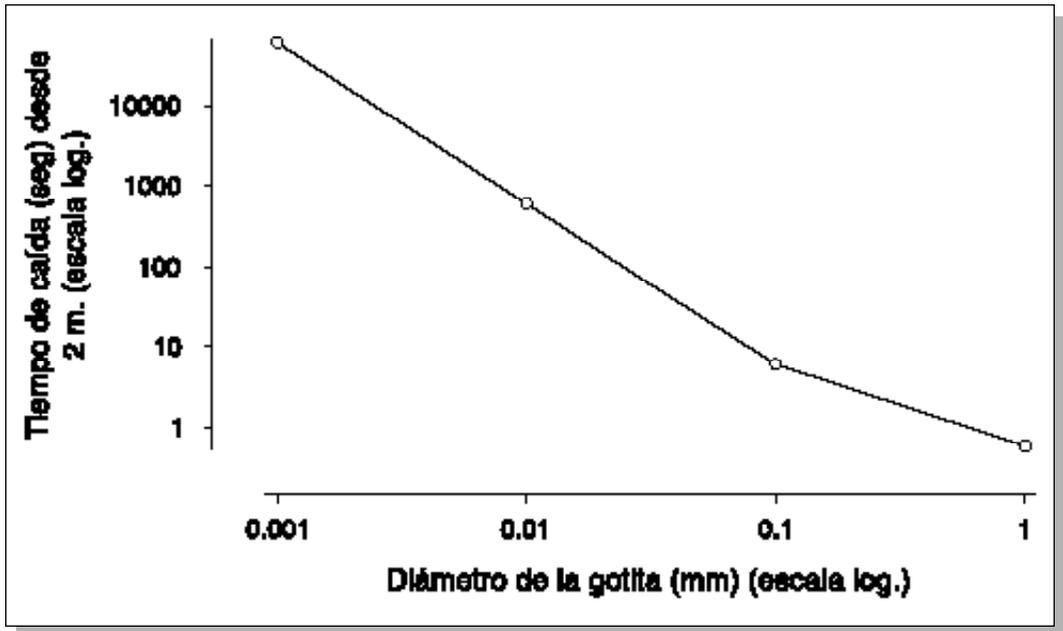


Figura 4. Tiempo de caída de las gotitas de agua en aire saturado de humedad, según el diámetro [7].

a evaporarse. La evaporación tiene como efecto la disminución del tamaño de las gotitas de agua y esta disminución se hace más rápida a medida que las gotitas son más pequeñas. El tiempo en que las gotitas permanecen en el aire insaturado es inversamente proporcional al cuadrado de su diámetro. En consecuencia, es largo para las gotitas pequeñas, mucho más largo que el tiempo que les sería necesario para caer de una altura de dos metros si lo hicieran sin evaporación. En la figura 5 se muestra el tiempo aproximado de evaporación para gotitas de diferentes tamaños en aire insaturado [17].

Así, las gotitas pequeñas caen lentamente y se evaporan casi instantáneamente, mientras que las grandes caen rápidamente y llegan al suelo sin una pérdida apreciable por evaporación. Wells da el ejemplo de las gotas de lluvia, que tienen un tamaño lo suficientemente grande como para desplazarse desde las nubes hasta la tierra, en contraste con las gotitas muy pequeñas de los aerosoles usados por la industria. El concepto de Wells se ilustra en forma esquemática en la figura 6 [17]. Las curvas de evaporación y el tiempo de caída (de una altura de dos metros en aire insaturado) son muy similares en su forma, pero en dirección opuesta. El tamaño de las gotitas que llegan al suelo se encuentra entre 0,1 y 0,2 mm, mientras que las más pequeñas se evaporan antes de llegar al suelo.

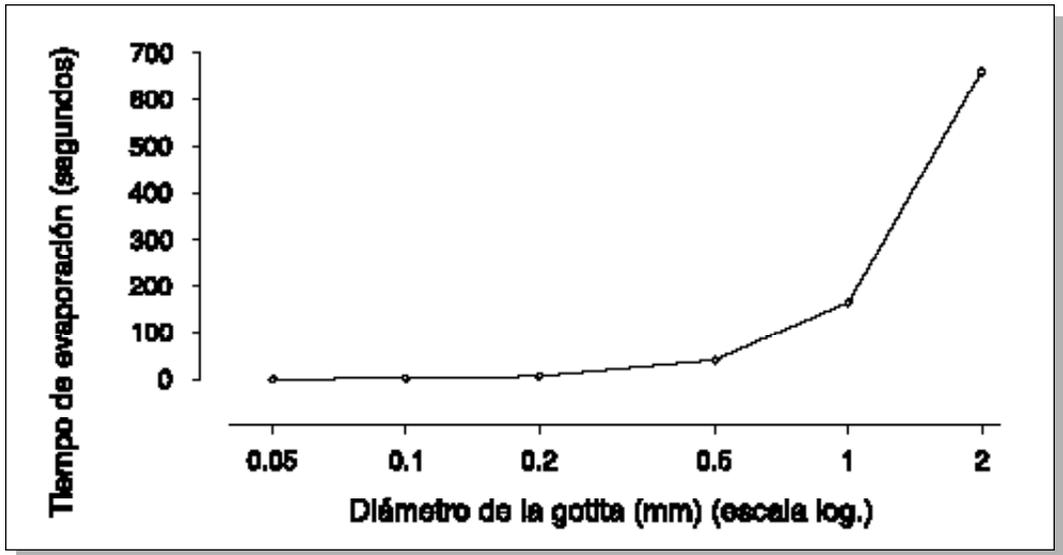


Figura 5. Tiempo de evaporación de las gotitas de agua en aire no saturado a 18°C [17].

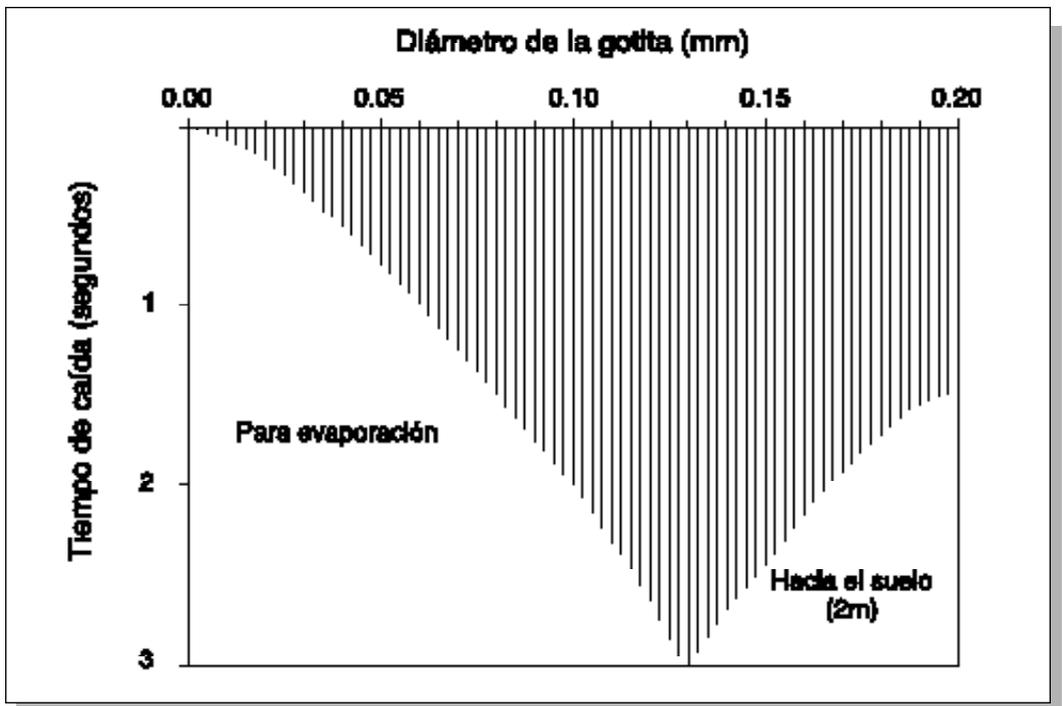


Figura 6. Tiempo de caída y evaporación de las gotitas de agua en función de su diámetro. Figura reproducida con la autorización del American Journal of Epidemiology [17].

El tiempo de caída de las figuras 5 y 6 supone gotas de tamaño fijo. Sin embargo, la evaporación hace disminuir el tamaño de las gotitas, las cuales llegan a ser núcleos de gotitas. Wells demuestra que la distancia recorrida por una gotita que cae antes de dejar de ser una gotita es proporcional al cuadrado de su superficie o a su diámetro elevado a la cuarta potencia. [17].

Otros factores como la temperatura y la humedad, principalmente, también intervienen en esta ecuación. Con un alto grado de humedad, la evaporación es menos pronunciada que con un grado más bajo: así, las gotitas pequeñas de un tamaño dado tienen más probabilidades de caer en un aire húmedo que en un aire seco. Pero, la velocidad de caída depende de los factores humedad y temperatura a la potencia 1 y del factor superficie a la potencia 4. De esta manera, los cambios pequeños en el tamaño de las gotitas son más importantes que los grandes cambios de las condiciones atmosféricas.

Las gotitas producidas por un paciente con tuberculosis pueden contener bacilos tuberculosos. Estos bacilos pueden estar contenidos en gotitas de tamaño inferior al tamaño crítico de caída antes de la evaporación. Así, estas gotitas pueden evaporarse y llegar al tamaño de núcleos de gotitas, contagiosos, que contienen uno o más bacilos tuberculosos que permanecen suspendidos en el aire ambiental por un tiempo prolongado. Estos núcleos de gotitas constituyen la principal fuente de transmisión de *M. tuberculosis*.

El hecho de hablar, toser, estornudar, cantar, produce gotitas. La experiencia decisiva de Loudon y Roberts contribuyó notablemente a la comprensión de la transmisión de *M. tuberculosis* [18]. Demostraron que toser una sola vez equivale a 5 minutos de conversación a alta voz, en términos del número de núcleos de gotitas resultantes, de los cuales alrededor de la mitad se encuentran aún suspendidos en el aire 30 minutos después de la tos.

Estas propiedades físicas son importantes, puesto que *M. tuberculosis* es transmitido casi exclusivamente por vía aérea, aparte algunas inoculaciones directas accidentales de material infeccioso en la piel [19-22]. El éxito de la transmisión requiere núcleos de gotitas contagiosos, de un tamaño lo suficientemente pequeño como para llegar a los alvéolos en la periferia de los pulmones. Tales partículas pueden permanecer suspendidas en el aire por varias horas. Las partículas más grandes generalmente caen más rápidamente al suelo o, si son inhaladas, son atrapadas por el sistema mucociliar del árbol traqueobronquial, barridas y luego tragadas, con lo cual se hacen inofensivas. Sonkin observó que la mayoría de las partículas de más de 5 micrómetros de diámetro son atrapadas en la nariz, mientras que las inferiores a 0,1 micrómetros tienden a permanecer suspendidas y son capaces

de llegar a los alvéolos [23]. Por el contrario, la retención de partículas disminuye con la disminución del tamaño. Así, hay diámetros críticos que optimizan la probabilidad de inhalación y retención de las partículas contagiosas que conducen a la infección. Este diámetro es de 1 a 5 micrómetros.

Riley y colaboradores realizaron una serie de estudios sobre la transmisión experimental de la tuberculosis por vía aérea [16-24]. Un servicio de tuberculosis con habitaciones individuales para los pacientes, se conectó de manera cuidadosamente controlada y calibrada, a través de un circuito cerrado de ventilación, con una gran habitación donde cobayos sanos fueron expuestos a las salidas de los conductos de ventilación. El control de los animales y el examen de sus órganos, una vez sacrificados, permitieron la cuantificación del número de gotitas contagiosas en el aire que produjeron un éxito de la transmisión. En promedio había un núcleo de gotita contagiosa por cada 340 metros cúbicos de aire. Se estimó el tiempo que necesita una enfermera para respirar esta cantidad del aire del servicio (e inhalar una partícula contagiosa). Se estimó que la infección (con la conversión de la prueba de tuberculina de negativo a positivo) demoraba un promedio de un año [25] a un año y medio [26].

Características de un paciente contagioso

Para los propósitos prácticos, la transmisión es posible cuando un paciente tuberculoso es capaz de producir gotitas contagiosas por vía aérea. Como regla general, esto limita el potencial de transmisión a los pacientes con tuberculosis del tracto respiratorio. Sin embargo no todos los pacientes con tuberculosis del tracto respiratorio tienen la misma eficacia en lo que respecta a la transmisión.

El número de bacilos en las muestras de esputo tiene una buena correlación con el potencial de contagiosidad. Se requieren unos 5 000 bacilos por ml de esputo para producir una baciloscopia positiva con una probabilidad razonable [27] y unos 10 000 para catalogar una baciloscopia como positiva con 95% de probabilidad [28]. Por esta razón se considera la baciloscopia como una buena (sensible) prueba para identificar los casos más infecciosos; no obstante, no es una buena prueba para el diagnóstico de la tuberculosis. Entre todos los estudios realizados, tres son importantes para demostrar la contagiosidad relativa de los casos con baciloscopia positiva, con baciloscopia negativa, sólo con cultivo positivo y con cultivo negativo (29-31). Todos los estudios confirmaron que los pacientes con tuberculosis del tracto respiratorio con baciloscopia positiva son, de lejos, más contagiosos que los pacientes con baciloscopia negativa pero con cultivo positivo (figura 7). Esto fue puesto en evidencia observando la proporción de niños en contacto

estrecho con el caso índice y que tenían una prueba de tuberculina positiva (figura 8). Las diferencias absolutas de la prevalencia en los tres estudios no son significativas; pueden explicarse por la diferencia de la prevalencia de base y por las diferentes definiciones de contacto. El punto importante es la diferencia relativa en la prevalencia de la infección en los niños expuestos a casos con baciloscopia positiva, en comparación con aquéllos con baciloscopia negativa y sólo con cultivo positivo. Estas diferencias son importantes y coherentes a través de los tres estudios. De hecho, se observó que los pacientes tuberculosos que tenían sólo el cultivo positivo no eran mucho más contagiosos que aquellos que no tenían ni baciloscopia ni cultivo positivos o que los casos control. Estos estudios demostraron de manera convincente que los pacientes tuberculosos con baciloscopia positiva son, de lejos, las más poderosas fuentes de infección en la comunidad.

En un estudio en Finlandia, se practicó, durante dos años, el seguimiento de los contactos de pacientes tuberculosos con baciloscopia positiva y negativa (todos confirmados por cultivo) [32]. De los 609 contactos de 134 casos índices, cuatro desarrollaron una tuberculosis durante el período de seguimiento, todos ellos

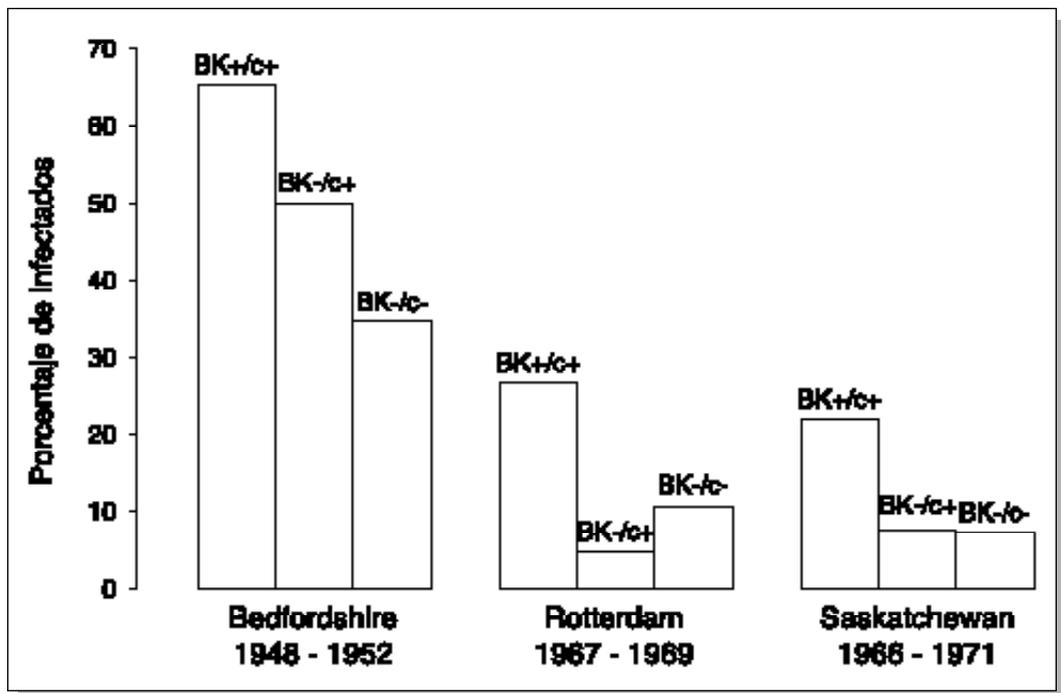


Figura 7. Contagiosidad de la tuberculosis pulmonar según la situación bacteriológica del caso índice. BK+/c+ = baciloscopia y cultivo positivos; BK-/c+ = baciloscopia negativa y cultivo positivo; BK-/c- = baciloscopia y cultivo negativos [29-31].

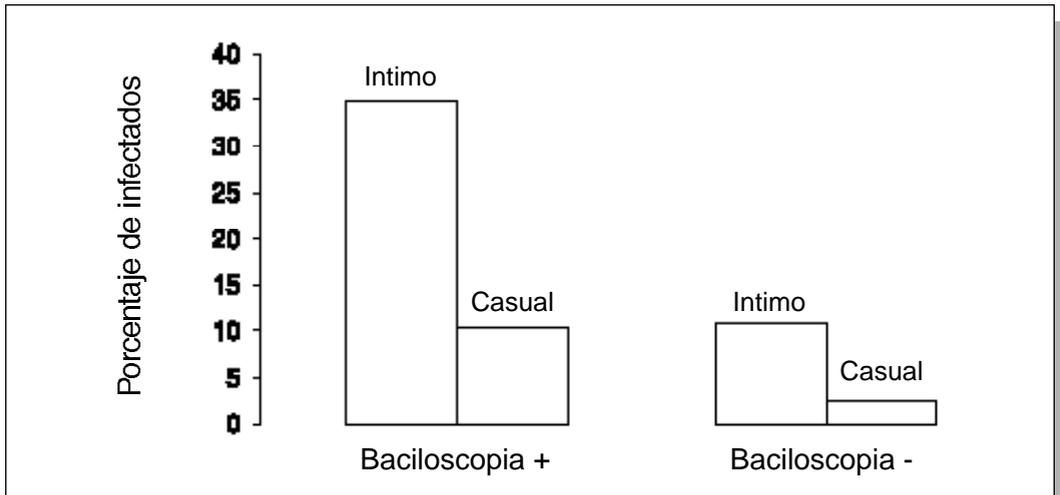


Figura 8. Contagiosidad de la tuberculosis según la proximidad y situación bacteriológica del caso índice [30].

habiendo sido contactos de 69 casos de tuberculosis con baciloscopia altamente positiva. Sin embargo, no se puede concluir de estos estudios que los pacientes con baciloscopia negativa no son del todo transmisores. Un estudio en San Francisco, California, que utilizó técnicas moleculares de huellas genómicas da ADN, demostró que el 17% de las transmisiones eran atribuibles a casos índice con baciloscopia negativa en el momento del diagnóstico y que la tasa relativa de transmisión de los casos con baciloscopia negativa, comparada con la de aquéllos con baciloscopia positiva era de 0,22, es decir, groseramente, un quinto de todas las transmisiones [33].

Si bien la probabilidad de ser infectado luego de un contacto con una fuente de contagio disminuye con la disminución de la proximidad de la persona contacto con el caso índice, [34], el número absoluto de personas que un caso contagioso puede infectar fuera del contexto del contacto estrecho, puede ser considerable y puede exceder el número de los contactos inmediatos infectados. Esto ocurre cuando el número de contactos casuales de un caso contagioso es mayor que el que éste tiene con los contactos sensibles de su entorno inmediato. Esto se ilustra de manera esquemática en la figura 9, donde se muestra que la probabilidad de infección entre los contactos más próximos del círculo más interior es de tres sobre diez, en el círculo que sigue es de tres sobre 20 y mucho más baja en los contactos casuales, fuera de estos dos círculos. Sin embargo, el número absoluto de personas infectadas fuera de los contactos inmediatos excede el número de infectados en el entorno inmediato.

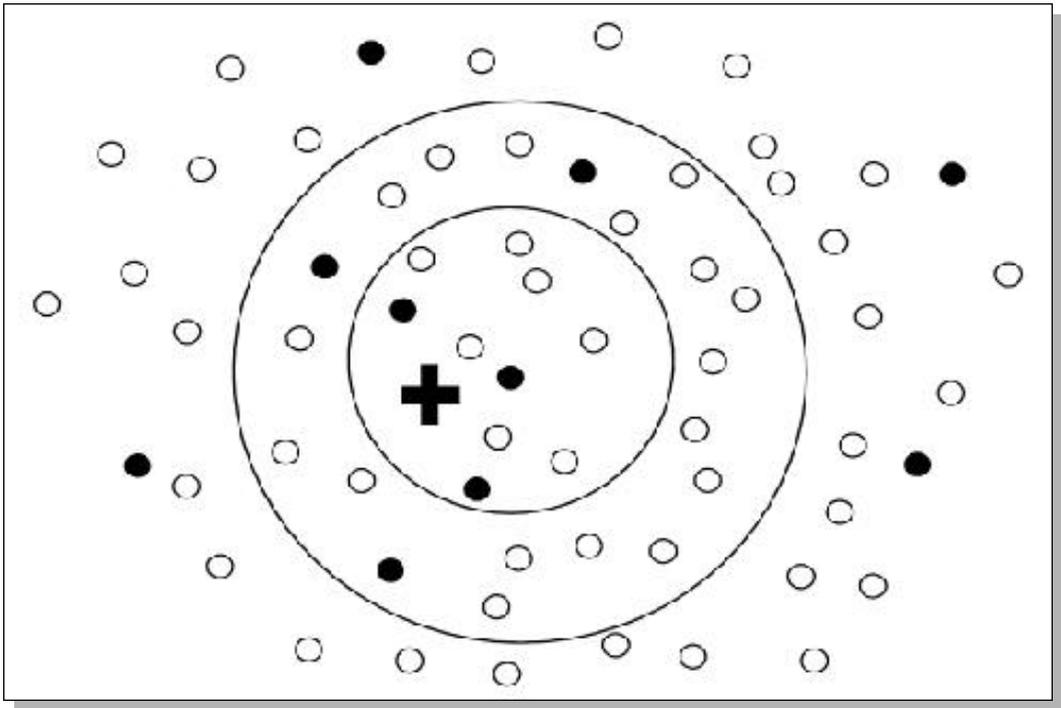


Figura 9. Ejemplo de riesgo de infección entre los contactos próximos (círculo interior), intermedios (círculo más exterior) y los contactos casuales. El caso índice es señalado por una cruz, los contactos infectados por círculos negros y los no infectados por círculos blancos.

Circulación del aire y ventilación

Para un número dado de bacilos tuberculosos expulsados, el volumen del aire en el cual son expulsados determina la probabilidad de infección para un individuo sensible que respira ese aire. Los núcleos de gotitas tienen una tendencia mínima a caer, se dispersan rápidamente en la habitación y se desplazan según las corrientes de aire [35].

La tuberculosis no es tan fácilmente transmisible como lo son otras enfermedades infecciosas de transmisión aérea [36]. Riley estimó que se requería un promedio de 12 a 18 meses de exposición a los pacientes tuberculosos, para que un estudiante de enfermería se infectara, en la era pre-quimioterapia [25-26].

Un estudio de un brote epidémico de tuberculosis en un barco de la marina norteamericana permitió obtener información sobre la importancia de la ventilación y de la circulación del aire [37-38]. En este barco, de un total de 308 personas con prueba de tuberculina previamente negativo, 139 fueron infectadas a partir de una sola

fuente de contagio. Los sujetos que compartían el mismo compartimento con el caso índice tuvieron la frecuencia más alta de conversión tuberculínica. Sin embargo, también fueron infectados, en una alta proporción, aquellos que ocupaban otros compartimentos y aquellos que no trabajaban o que no tenían contactos sociales con el caso índice, pero cuyos compartimentos estaban conectados a través de un circuito cerrado de ventilación. Los sujetos con exposición social similar, pero que vivían en compartimentos sin exposición directa al aire del circuito de ventilación tuvieron una conversión con mucho menor frecuencia. Las conversiones continuaron durante un tiempo prolongado después del alejamiento del caso contagioso índice, lo que sugiere que el aire de los circuitos cerrados puede contener núcleos de gotitas contagiosas viables durante un tiempo prolongado.

La ventilación disminuye considerablemente la concentración de núcleos de gotitas contagiosas. Abrir las ventanas, cada vez que sea posible, durante y después de los procedimientos de inducción de tos o en las salas de los hospitales es uno de los medios más eficaces, si no el más eficaz, para reducir la probabilidad de infección de las personas expuestas.

Probablemente es menos eficaz poner mascarillas quirúrgicas a las personas expuestas, puesto que éstas no filtran las partículas de menos de 5 micrómetros y que en general no son puestas de manera lo suficientemente hermética alrededor de la boca y la nariz. En los países industrializados, la emergencia de tuberculosis multirresistente y la exposición del personal en los hospitales, que a menudo tienen ventilación inadecuada y poco o nulo aporte de aire fresco exterior, se recomienda el uso de máscaras especiales llamadas respiradores de alta eficacia filtrante de partículas del aire [39]. Estas máscaras están diseñadas para filtrar los núcleos de gotitas de 1 a 5 micrómetros. Su costo es varias veces el de una máscara quirúrgica corriente y hay escasos datos sobre el grado de hermetismo que deben poseer para evitar la entrada de partículas entre la máscara y la piel. Así, las repercusiones financieras de esta recomendación pueden ser enormes [40].

Reducción de la expulsión de material contagioso proveniente de las fuentes de infección

El medio más eficaz de reducir la probabilidad de transmisión es evitar que los casos que son fuentes de infección produzcan gotitas contagiosas. Es probable que cubrirse la boca (y la nariz) cuando se tose sea muy eficaz para reducir el número de gotitas contagiosas que llegan al aire. La intervención más eficaz para reducir la contagiosidad es el tratamiento de los casos. Esto reduce la contagiosidad, aun de los casos con baciloscopia positiva, en el lapso de algunas semanas [4, 41-44].

Respuesta inmunitaria del huésped

Todos los factores discutidos hasta aquí se sustentan en la hipótesis que el riesgo de infección depende enteramente de factores exógenos al huésped. En su más estricto sentido esto significa que para que se produzca una infección tuberculosa basta con que un solo bacilo tuberculoso adhiera a la pared alveolar. Sin embargo esto no es necesariamente cierto y en realidad más bien improbable. Un bacilo que adhiere a la pared alveolar se enfrenta a dos soluciones posibles: o bien logra establecer una infección tuberculosa latente o bien es eliminado antes de hacerlo. Después de haber sido ingeridos por los macrófagos alveolares, los bacilos son incorporados a los fagosomas, donde pueden ser destruidos por una variedad de mecanismos, incluyendo la fusión fagosoma-lisosoma, la generación de radicales oxigenados y la generación de intermediarios nitrogenados activos [45]. Obviamente, la función macrófago puede variar de un individuo a otro y en el tiempo, lo que representa un factor de modificación del riesgo asociado a la implantación de los bacilos tuberculosos y a su capacidad para establecer una infección tuberculosa.

Otros modos de transmisión: M. bovis

La leche, componente esencial de la dieta en muchas culturas, ha sido responsable de muchas muertes infantiles en el pasado y *M. bovis*, en tanto que causa de tuberculosis, es uno de los agentes patógenos predominantes transportado por este vehículo [46].

Desde 1846 se ha observado que la tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos era más frecuente en los niños alimentados con leche de vaca que en aquéllos que son amamantados [47]. Koch corrió el peligro de aislarse cada vez más de la comunidad científica de comienzos del siglo XX, minimizando el papel de los bacilos tuberculosos bovinos en el desarrollo de la enfermedad en el humano [47, 48]. Los veterinarios, especialmente en Estados Unidos, ya en la primera década del siglo XX, habían comenzado un programa de pruebas tuberculínicas en las vacas lecheras, sacrificando a los animales identificados como infectados [48].

En Europa, la batalla contra la tuberculosis bovina comenzó mucho más tarde. En Gran Bretaña, en 1932, el 40% de los animales tenían evidencias de tuberculosis y el 0,5% de todas las vacas lecheras producían leche que contenía bacilos tuberculosos [47]. La prueba de tuberculina y el sacrificio de los animales infectados fue introducido de manera sistemática en Gran Bretaña en 1835 [47]. En 1965, sólo el 1% de los animales permanecía aún infectado [47]. En la mayoría de los casos (80 a 90%) el ganado presentaba una enfermedad torácica, seguida en orden decreciente de frecuencia, por el hígado, riñones, bazo, útero y ubres, esta última localización

representando el 1 a 2 % de los animales enfermos [47]. Las vacas lecheras con mastitis tuberculosa son la fuente de leche infectada que puede transmitir los bacilos bovinos al humano por ingestión de leche si ésta no es pasteurizada o hervida.

La relación entre la frecuencia de la infección en los animales y en el hombre fue estudiada ampliamente por Magnus en Dinamarca [49-51], donde en 1937 casi el 50% de las vacas lecheras estaban infectadas con bacilos tuberculosos, proporción que decreció rápidamente hasta alcanzar 0,3 % en 1950 (figura 10) [49]. Esta figura también demuestra que la ocurrencia de tuberculosis en el ganado variaba en forma notable entre los distintos distritos del país. Se demostró una fuerte correlación entre la proporción de animales infectados y la proporción de humanos reactivos a la tuberculina (figura 11) [50]. Así, *M. bovis* era un importante factor que contribuía a la prevalencia total de infección tuberculosa.

Inversamente, los bovinos, ovinos, caprinos y los caballos pueden ser infectados por *M. tuberculosis*, pero en la mayoría de los casos, la enfermedad se autolimita en los animales [28, 52].

Hay fuertes evidencias de que la transmisión de *M. bovis* es mucho más difícil de humano a humano, comparada con la de *M. tuberculosis* [53, 54].

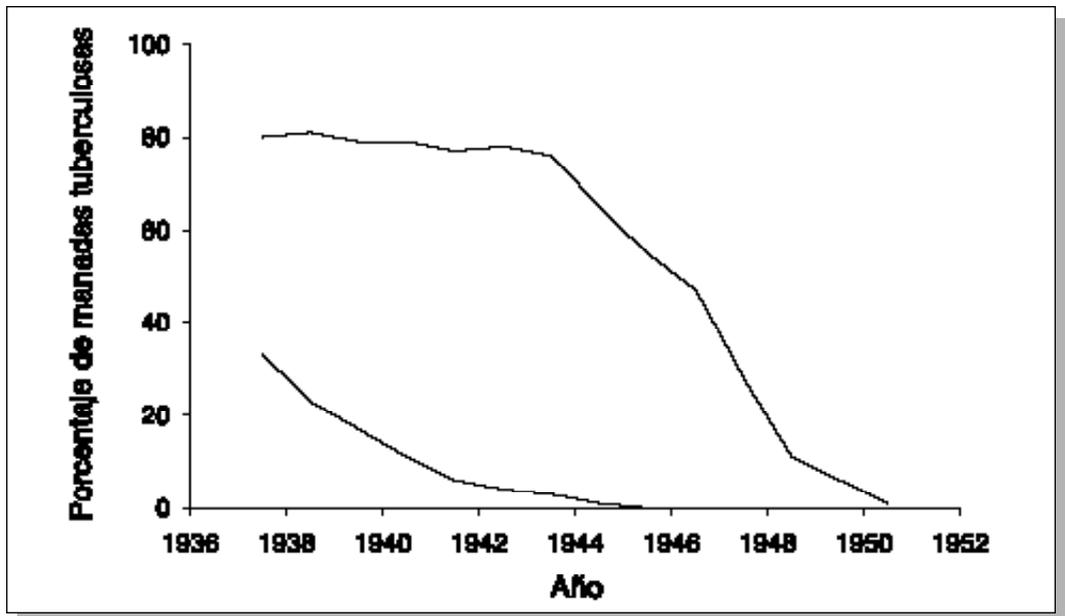


Figura 10. Frecuencia de manadas tuberculosas en dos distritos seleccionados de Dinamarca. 1937-1950 [49].

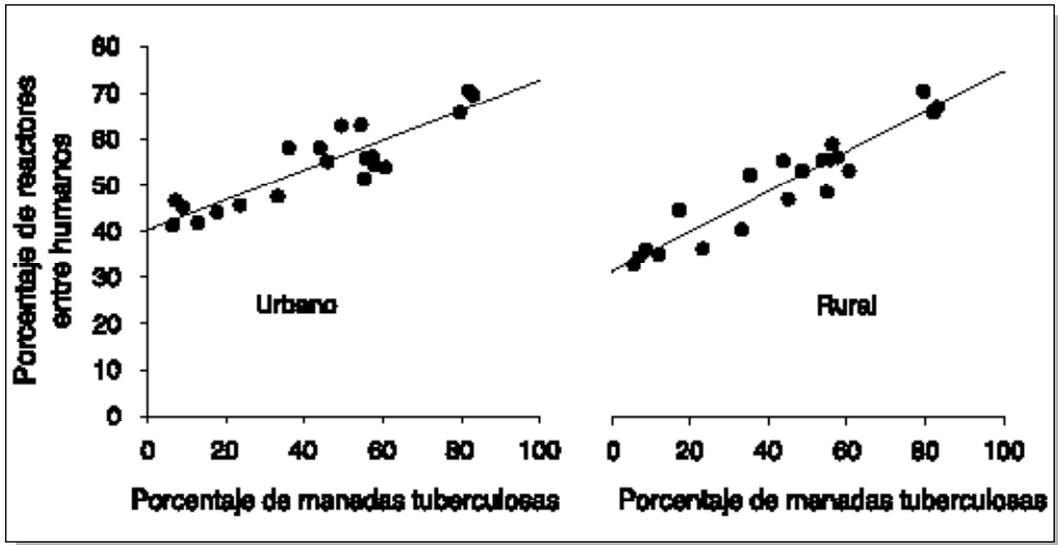


Figura 11. Correlación entre porcentaje de manadas tuberculosas (1937-1939) y porcentaje de humanos reactivos a la tuberculina (1950-1952), Dinamarca, Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [50].

Epidemiología descriptiva: incidencia y prevalencia de la infección

Aspectos metodológicos de la medición de la infección

La tuberculina, mezcla de antígenos producidos a partir de bacilos tuberculosos muertos, fue introducida primero por Koch, quien pensaba haber identificado un tratamiento específico para la tuberculosis [55,56]. Reconoció también el potencial de esta tuberculina como herramienta diagnóstica [56]. Las esperanzas cifradas sobre la tuberculina como modalidad de tratamiento se esfumaron rápidamente, pero siguió siendo una herramienta importante para el diagnóstico de la infección con *M. tuberculosis*. Puesto que la prueba cutánea con tuberculina es la única herramienta disponible actualmente para determinar la infección y que la infección ocupa un lugar central en la comprensión de la dinámica de la epidemia de la tuberculosis en la comunidad, es esencial que se discuta en detalle esta prueba y su evolución.

En la historia de la prueba cutánea de tuberculina se pueden distinguir, groseramente, tres períodos. En el primero, a comienzos del siglo XX, las investigaciones sobre la tuberculina se concentraron en la sensibilidad de la prueba. En el segundo,

la investigación intentó dilucidar el problema de su especificidad y actualmente, la investigación enfoca ambos aspectos, según la prevalencia esperada y observada de la infección, es decir el valor predictivo de la prueba en distintas circunstancias. Los intentos por identificar una herramienta mejor para determinar la infección han sido infructuosos hasta la fecha.

Evaluación de la sensibilidad de la prueba cutánea de tuberculina

Se define la sensibilidad de una prueba como la proporción de personas, correctamente identificadas, que tienen una característica dada, (cuadro I) [57]. Una sensibilidad elevada es de importancia particular si se necesita excluir una característica con alto grado de certeza. Por ejemplo el aprovisionamiento de sangre para transfusión, libre de agentes transmisibles, requiere pruebas de alta sensibilidad.

Cuadro 1. Características operacionales de una prueba

Resultado de la prueba	Verdadera presencia o ausencia de la característica		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	a	b	a+b
Negativo	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	N= a+b+c+d
$a / (a+c)$	Sensibilidad de la prueba (proporción correctamente identificada entre aquéllos que tienen la característica)		
$d / (b+d)$	Especificidad de la prueba (proporción correctamente identificada entre aquéllos que no tienen la característica)		
$(a+c) / N$	Prevalencia de la característica		
$a / (a+b)$	Valor predictivo positivo de la prueba		
$d / (c+d)$	Valor predictivo negativo de la prueba		
$b / (a+b)$	Proporción de falsos positivos entre aquéllos que tienen una prueba positiva (falsos positivos relativos)		
$b / (b+d)$	Proporción de falsos positivos entre aquéllos que no tienen la característica (falsos positivos absolutos)		
$c / (c+d)$	Proporción de falsos negativos entre aquéllos que tienen una prueba negativa (falsos negativos relativos)		
$c / (a+c)$	Proporción de falsos negativos entre aquéllos que tienen la característica (falsos negativos absolutos)		

A comienzos del siglo XX, von Pirquet introdujo una prueba cutánea de tuberculina [58]. En su técnica, la tuberculosis era administrada en gotas sobre la piel limpia y la piel era escarificada posteriormente. Observó que la sensibilidad de la prueba era inferior a 100% en ciertas formas graves de tuberculosis.

Durante el mismo decenio, Moro introdujo una prueba simplificada, utilizando una crema de tuberculina aplicada sobre la piel [59]; encontró una sensibilidad comparable a la del método de Pirquet.

Mendel [60] y Mantoux [61], casi simultáneamente, introdujeron la técnica intradérmica, permitiendo la administración de una dosis exacta de tuberculina con aguja y jeringa.

Aunque las tres técnicas han sobrevivido, en formas modificadas, la forma intradérmica es la preferida a través de todo el mundo. Las recomendaciones oficiales mencionan la técnica intradérmica para uso en los estudios epidemiológicos [62-66]. Las razones son obvias si se examinan las dificultades aun con esta técnica que es la que mejor se puede cuantificar.

Problemas de la especificidad de la prueba cutánea de tuberculina en medicina veterinaria

Se define la especificidad de una prueba como la proporción de personas, correctamente identificadas, que no tienen una característica dada [57]. Una alta especificidad es de un interés particular si se necesita una certeza con respecto a la presencia de una característica dada. Por ejemplo, antes de informar a un paciente sobre su infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), uno tiene que estar seguro que el paciente está realmente infectado, para prevenir cualquier consecuencia nefasta derivada del hecho de enterarse que se tiene una enfermedad mortal, en base a resultados erróneos de una prueba.

La importancia de la tuberculosis del ganado fue reconocida rápidamente en Estados Unidos, habiéndose implementado un programa riguroso para sacrificar los animales infectados. La decisión para sacrificar un animal infectado se hacía en base a la presencia de una prueba de tuberculina positiva. Con los progresos del programa de erradicación, se constató que una proporción creciente de ganado con tuberculina positiva no tenían lesiones tuberculosas detectables [67-69]. Estas observaciones constituyen las primeras consideraciones con respecto al hecho que el valor predictivo de un resultado positivo de la prueba de tuberculina depende de la prevalencia de la afección. Hastings observó que la frecuencia de individuos que reaccionaban a la prueba y que no tenían lesiones aumentaba cuando la prevalencia disminuía

(figura 12) [68]. Este hallazgo fue interpretado como el resultado de reacciones causadas por la presencia de micobacterias ambientales.

Estandarización de la tuberculina y dosificación en los humanos

Con cierta demora se observó que la prueba cutánea de tuberculina en los humanos planteaba problemas similares que en la medicina veterinaria. Para aumentar la especificidad se intentó la purificación de la tuberculina, puesto que se había observado que la preparación en uso a la época (Tuberculina Vieja) contenía proporciones variables de un cierto número de diversas proteínas, según la técnica de producción. Se atribuye a Florence Seibert la purificación de la tuberculina y el establecimiento de un mecanismo de estandarización internacional [70-72]. La tuberculina que ella produjo fue recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1951, como el estándar internacional [73]. El lote N° 49608 de PPD (Purified Protein Derivative o Derivado de Proteína Purificada) constituye el estándar internacional llamado PPD-S (S por Standard) o PPD-M (M por Mamífero) [74].

Se define la unidad internacional de tuberculina como la actividad biológica contenida en 0,000028 mg de preparación estándar, lote 49608, que se compone de 0,00002 mg de PPD y 0,000008 mg de sales. Una porción de referencia de esta

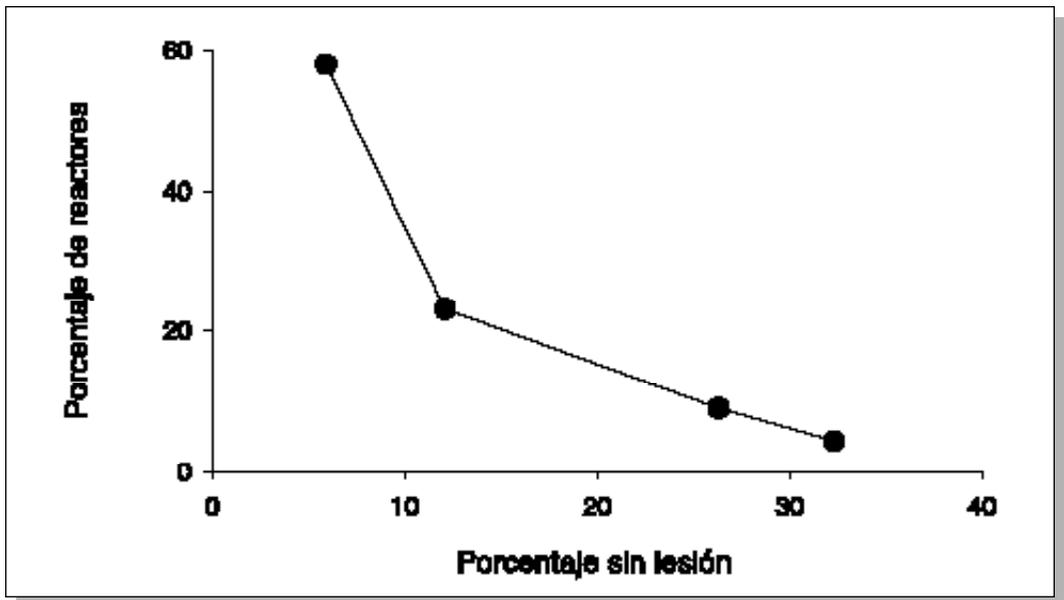


Figura 12. Correlación entre prevalencia de animales reactivos a la tuberculina y frecuencia de ganado sin lesiones en la autopsia [68].

preparación se guarda en Copenhague, Dinamarca, en el Statens Serum Institut y es distribuida en volúmenes de 500 000 unidades en forma liofilizada. Toda nueva tuberculina producida para la venta debe ser calibrada en cobayos, en referencia a esta preparación estándar.

Debido a que la sensibilidad y la especificidad son interdependientes de modo que una ganancia en sensibilidad es compensada con una pérdida de especificidad y viceversa, fue necesario determinar la dosis óptima, con el modo de aplicación ya estandarizado (técnica intradérmica) y la tuberculina estandarizada PPD. Personas estratificadas en grupos, con y sin una historia de contacto con un paciente tuberculoso, recibieron dosis secuencialmente crecientes de tuberculina, habiéndose calculado la proporción acumulativa de reactivos (figura 13) [75]. Las personas con una historia de contacto reaccionaron con dosis relativamente pequeñas de tuberculina y su reactividad no pudo ser aumentada en forma significativa más allá de una cierta dosis administrada. Por el contrario, sólo una pequeña proporción de personas sin una historia de contacto reaccionó a pequeñas dosis, pero se podía provocar una reacción con dosis más altas.

Tal vez más convincente fue la demostración de las diferencias en la frecuencia de reacciones de los niños sanos y de los pacientes tuberculosos [75]. Los niños fueron elegidos en un orfanato en Ohio, Estados Unidos, un entorno con pocas

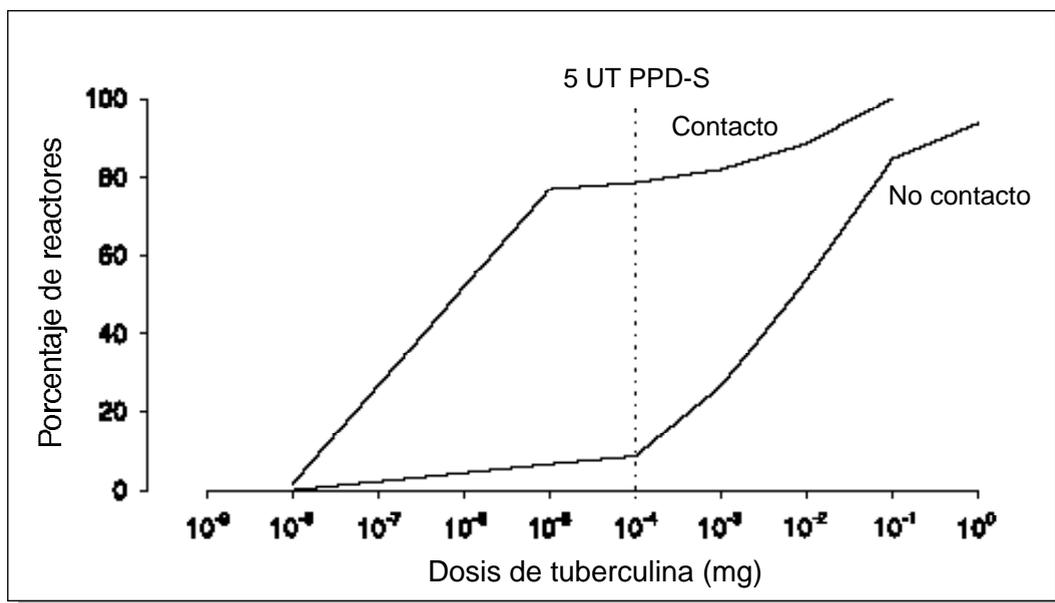


Figura 13. Porcentaje acumulado de reacciones a dosis crecientes de tuberculina, estratificado según los antecedentes de contacto con un paciente tuberculoso [75].

probabilidades de exposición a la tuberculosis [76]. El grupo de pacientes tuberculosos estaba formado por la totalidad de los pacientes con tuberculosis confirmada, pero que no estaban gravemente enfermos. Un diez milésimo de miligramo de tuberculina PPD-S causó una reacción positiva en casi todos los pacientes tuberculosos, pero en sólo el 20% de los niños no expuestos, quienes, incidentalmente habían sido criados en un área donde las reacciones cruzadas con las micobacterias ambientales no eran comunes (figura 14) [75].

Estos hallazgos fueron confirmados en otro estudio [77], donde el riesgo relativo de reaccionar a una dosis más alta que la estándar establecida de 5 UT (unidades de tuberculina) de tuberculina PPD-S era mucho más elevado en las personas sin antecedentes de contacto, en comparación con aquellas con este antecedente (figura 15). A partir de estos estudios se concluyó que la dosis con la cual se obtenía el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad era de 5 UT PPD-S.

En 1955, el Statens Serum Institut de Copenhague, Dinamarca, aceptó la proposición de la UNICEF para producir un gran lote de tuberculina para uso internacional, que fue llamado Tuberculina PPD RT 23 [78-79]. Se agregó a la tuberculina un agente estabilizante, Tween 80 (un derivado polioxietilénico de sorbitan mono-oleato). Esto tuvo como resultado una potencia mayor, aproximadamente el doble de aquella de la tuberculina PPD-S. En un estudio ulterior en

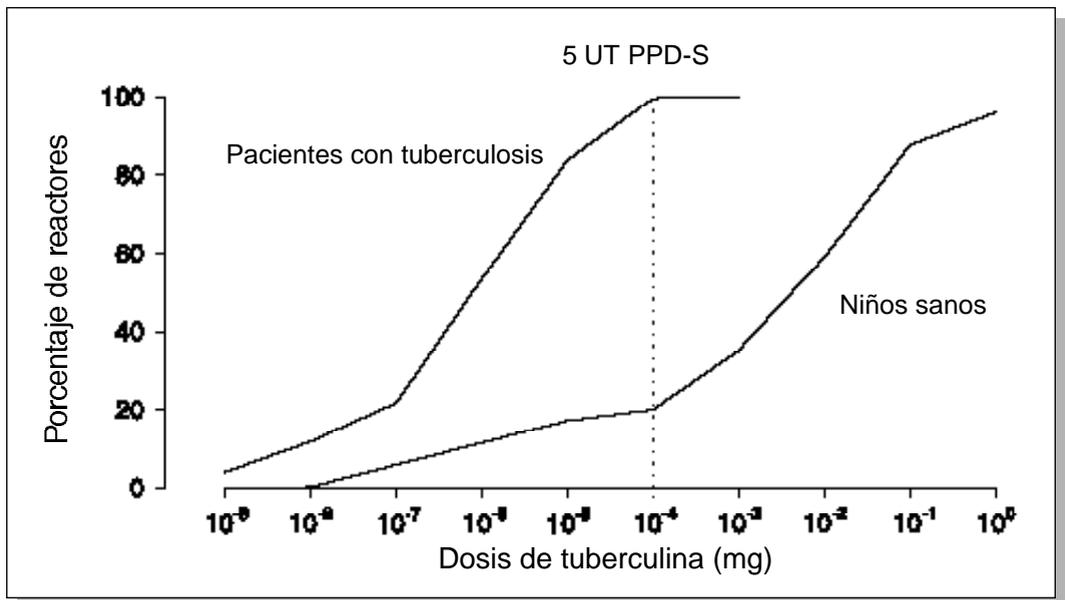


Figura 14. Porcentaje acumulado de reacciones a dosis crecientes de tuberculina en niños sanos y pacientes con tuberculosis [75].

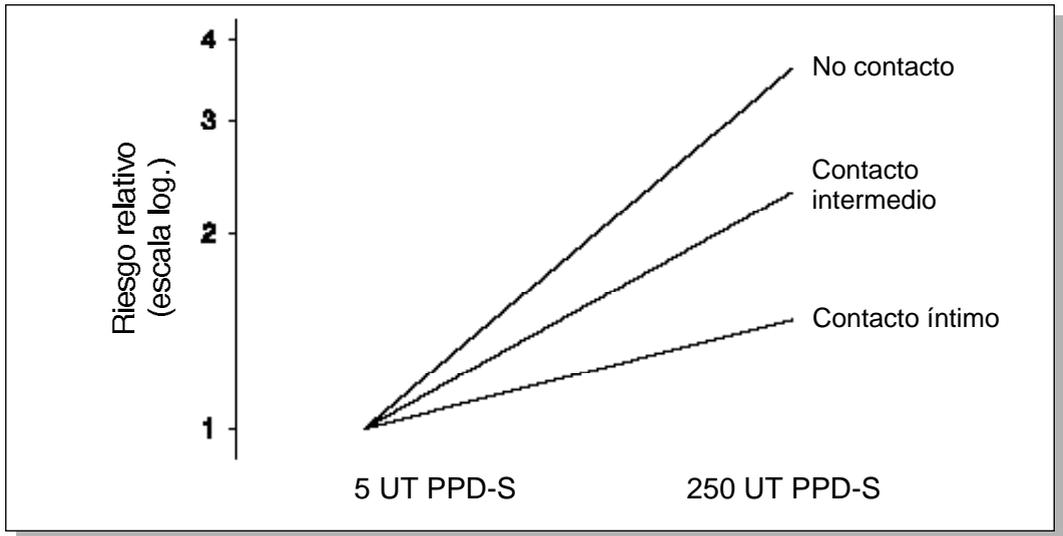


Figura 15. Riesgo relativo de reacción a una dosis de tuberculina más alta que la estándar, según el tipo de contactos [77].

Estados Unidos se hizo una comparación entre 5 UT PPD-S y diferentes dosis de tuberculina PPD RT 23 [80]. Se demostró que 2 UT de tuberculina PPD RT 23 y 5 UT de tuberculina PPD-S daban como resultado una distribución similar del tamaño de las reacciones a la prueba cutánea de tuberculina en niños esquimales sanos pertenecientes a una población con una prevalencia elevada de infección tuberculosa y baja prevalencia de infección con micobacterias ambientales (figura 16). Las dos dosis dieron, igualmente, distribuciones similares en reclutas de la marina de Estados Unidos que presentaban una prevalencia de infección tuberculosa relativamente baja y prevalencia de infección con micobacterias ambientales relativamente alta. Sin embargo, los autores observaron que 2 UT de tuberculina PPD RT 23 identificaban a una proporción considerablemente más grande (40%) de personas con tamaño intermedio de las reacciones (6 mm y más), entre los reclutas provenientes de los estados del sudeste, indicando una especificidad más baja de la tuberculina PPD RT 23 en áreas con una prevalencia particularmente alta de infecciones con micobacterias ambientales [80].

Variación de la especificidad de la prueba cutánea de tuberculina con una dosis estándar de tuberculina

A pesar de la técnica estandarizada de administración (técnica intradérmica) y de la dosis estandarizada (equivalente a 5 UT de tuberculina PPD-S), se observan amplias variaciones en la distribución de los tamaños de la reacción y, a menudo, al

interior de un mismo país [81]. Esto puede ser ilustrado con los estudios en Minnessota y Carolina del Norte, en EEUU (figura 17) [82]. Mientras en Minnessota era bastante fácil distinguir los infectados de los no infectados, en prácticamente todos los grupos de edad, no ocurría lo mismo en Carolina del Norte.

La encuesta tuberculínica más amplia jamás realizada, se llevó a cabo en los reclutas de la marina de Estados Unidos entre 1958 y 1965, en la cual se sometieron a la prueba a aproximadamente 700 000 sujetos [76]. Como parte del estudio también se practicó la prueba con 5 UT de tuberculina PPD-S, en 5 544 pacientes tuberculosos, en los cuales la curva de distribución de las reacciones fue próxima a una curva normal, con un modo (frecuencia máxima) para el tamaño de alrededor de 16 a 17 mm (figura 18). En encuestas tuberculínicas anteriores patrocinadas por la OMS, se habían encontrado resultados similares, con distribución normal, en pacientes tuberculosos, con un modo localizada en un valor similar [83]. En el estudio de la marina de Estados Unidos se preguntó a los reclutas si habían tenido previamente contacto con pacientes tuberculosos. La distribución de las reacciones

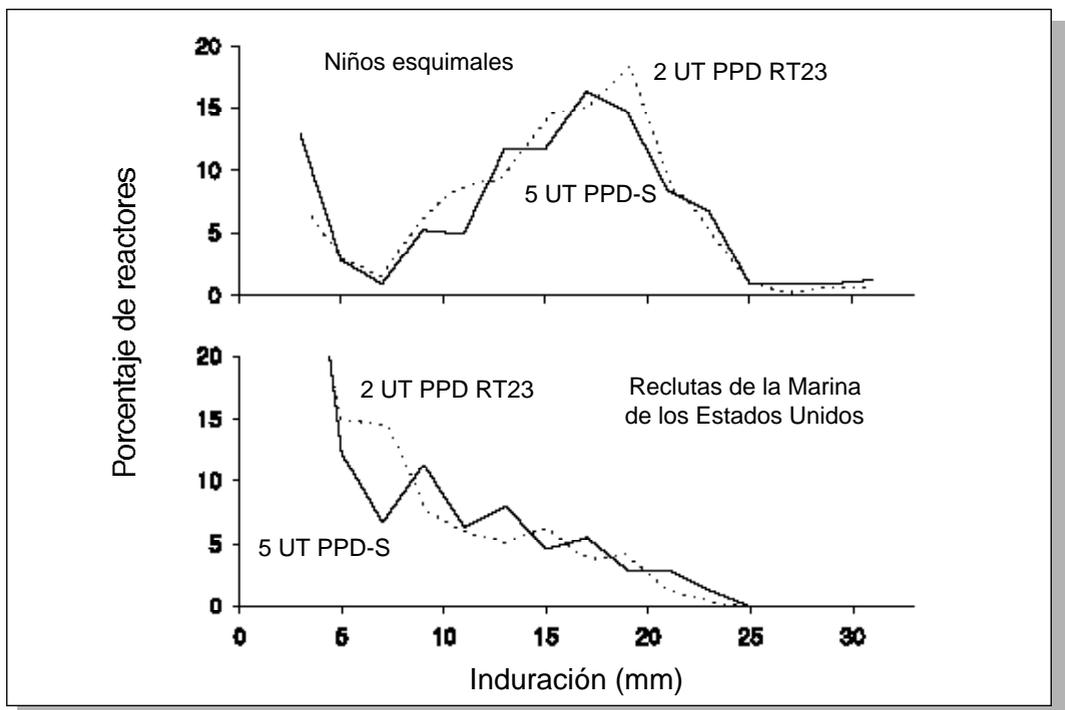


Figura 16. Distribución de frecuencia de los tamaños de las reacciones a la prueba de tuberculina con 5 UT de PPD-S (línea entera) y con 2 UT de PPD RT 23 (línea de puntos) en niños esquimales y en reclutas de la Marina de EEUU. Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [80].

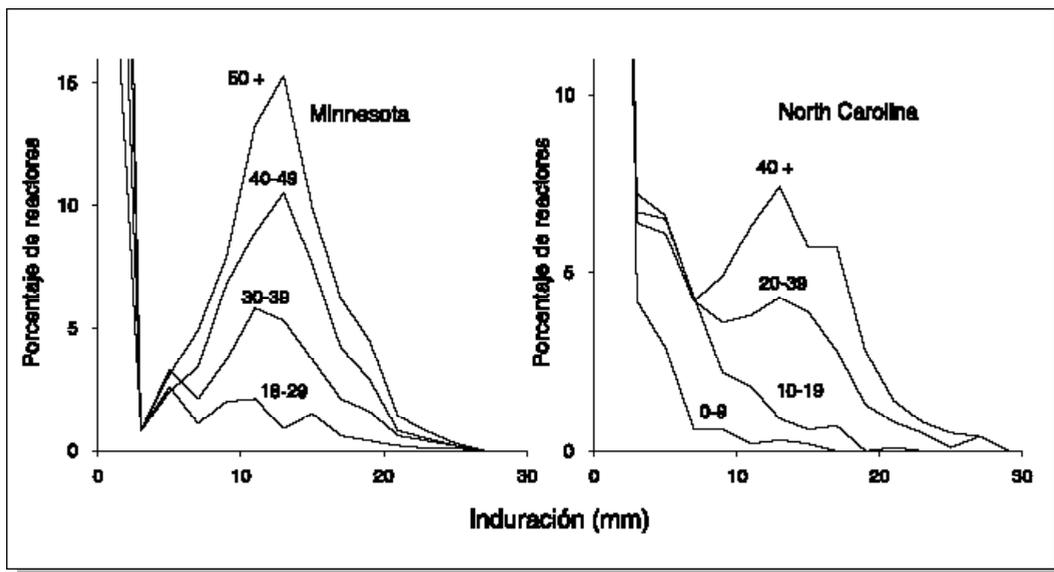


Figura 17. Distribución de frecuencia de los resultados de la prueba de tuberculina, según la edad, en Minnesota y en Carolina del Norte, EEUU. Figura reproducida con la autorización de European Respiratory Society Journals Ltd. [82].

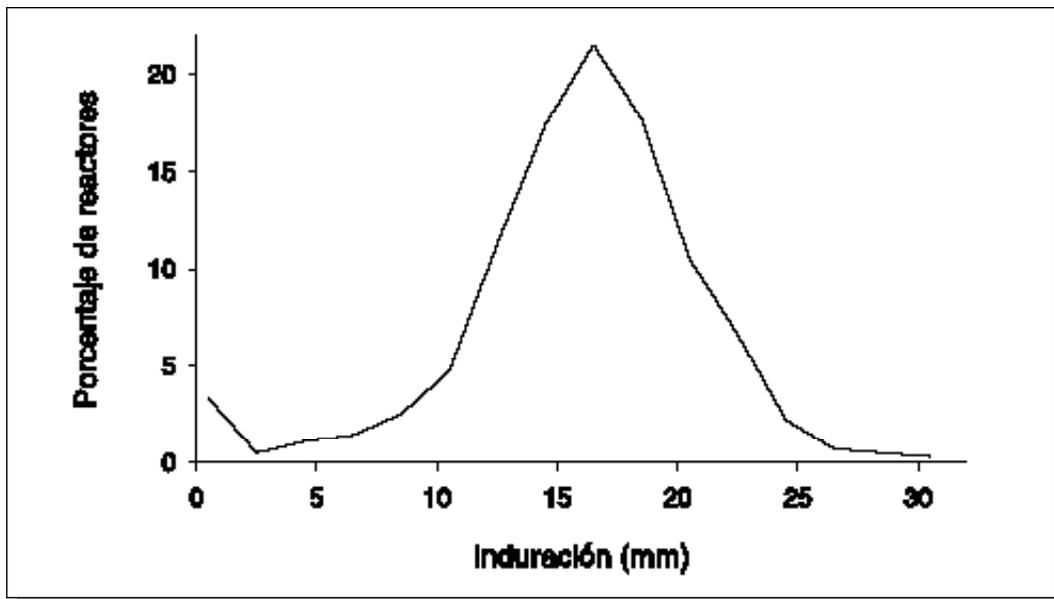


Figura 18. Distribución de frecuencia de los resultados de la prueba de tuberculina (5 UT PPD-S) en 5 544 pacientes tuberculosos. EEUU. Figura reproducida con la autorización de la American Thoracic Society / American Lung Association [76].

a la prueba cutánea de tuberculina en los respectivos grupos, confirmando o negando tal antecedente se muestra en la figura 19 [76]. Casi 400 000 reclutas no tenían antecedentes de contacto y más de 10 000 tenían este antecedente. Estos datos dan una base muy sólida para sacar conclusiones. La diferencia entre los dos grupos es evidente. En particular, la distribución de aquéllos sin antecedente conocido de contacto ilustra la imposibilidad de separar los infectados (a pesar de la ausencia de antecedente) de los no infectados.

Como parte del programa, también fueron sometidos a la prueba con tuberculina PPD-B alrededor de 300 000 reclutas blancos de sexo masculino que habían residido durante toda la vida en un solo distrito (en EEUU existen más de 3 000 distritos). Este complejo antigénico (los complejos antigénicos obtenidos de micobacterias ambientales son llamados actualmente sensitinas [84-88]) fue preparado a partir de una cepa de *M. intracellulare* aislada por primera vez en el Hospital Battey (de ahí la denominación PPD-B) en Rome, Georgia, EEUU. La distribución de los tamaños de la reacción muestra diferencias geográficas evidentes en la frecuencia de reclutas que reaccionan a la sensitina obtenida de esta micobacteria ambiental (figura 20) [76].

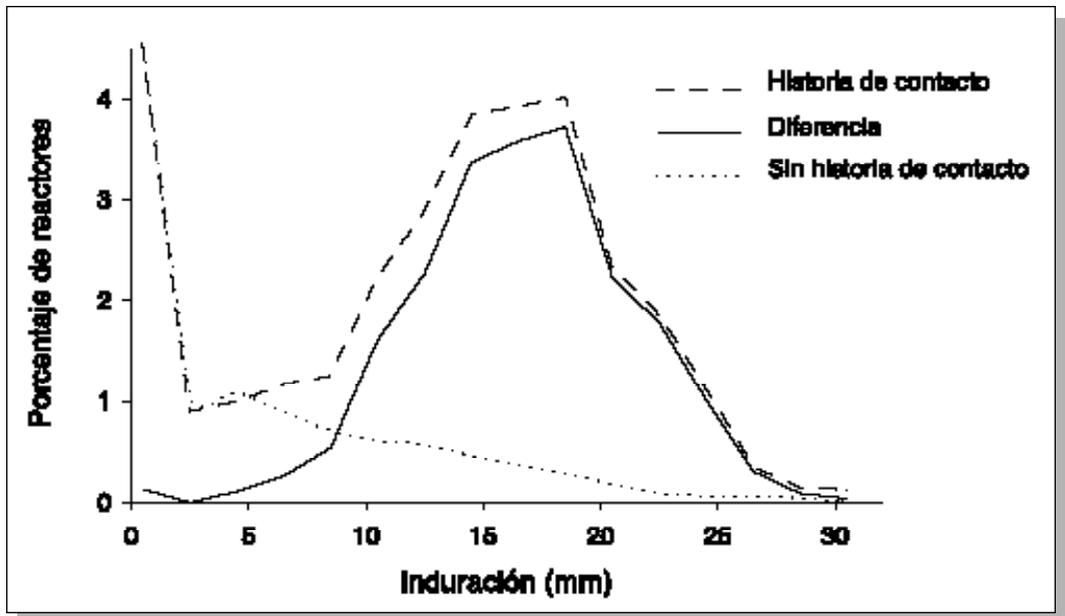


Figura 19. Distribución de frecuencia de los resultados de la prueba de tuberculina (5 UT PPD-S) en reclutas de la Marina de EEUU con (línea entrecortada) o sin (línea de puntos) historia de contacto con un paciente tuberculoso. La línea entera muestra la diferencia entre los dos grupos. Figura reproducida con la autorización de la American Thoracic Society / American Lung Association [76].

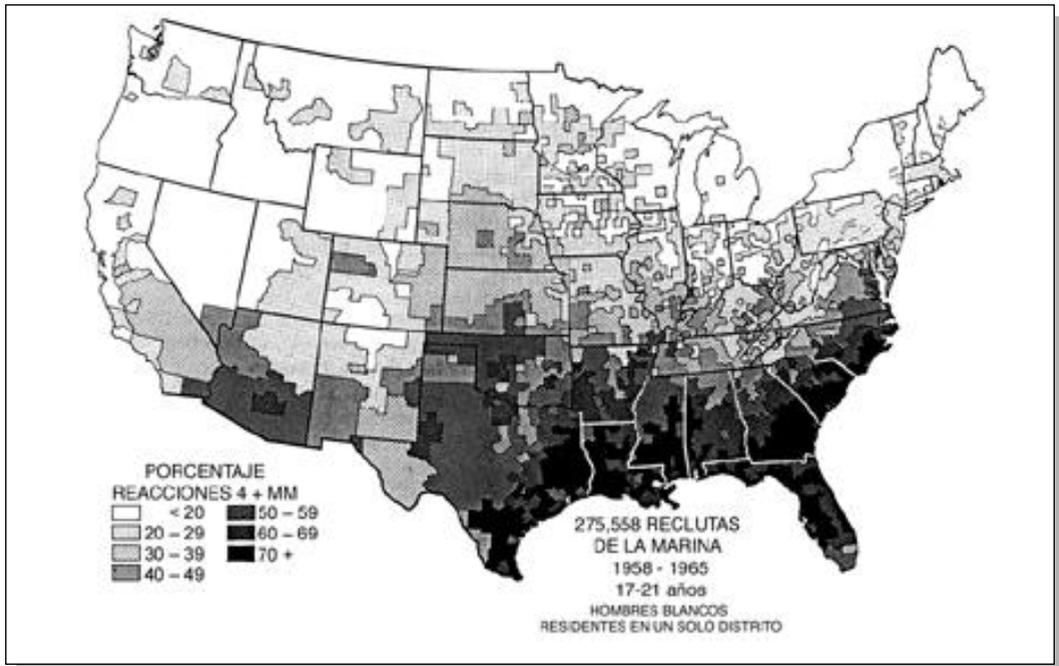


Figura 20. Frecuencia de las reacciones a la tuberculina PPD-B en reclutas blancos de la Marina de EEUU, que habían residido toda la vida en un solo distrito, según el distrito de origen. Figura reproducida con la autorización de la American Thoracic Society/American Lung Association [76].

El mismo diámetro de la induración producida por la prueba de tuberculina puede indicar diferentes probabilidades de infección tuberculosa, dependiendo de la situación. Esto es ilustrado en el modelo elaborado por Rust y Thomas, que utilizaron los datos de los reclutas de la marina de EEUU. [89]. La probabilidad de infección tuberculosa aumenta notablemente en los sujetos que tienen el antecedente de contacto con la tuberculosis, en comparación con aquéllos que no lo tienen (figura 21). Por ejemplo, una induración de 10 mm indica una probabilidad de más de 70% para la infección tuberculosa en una persona con antecedente de contacto con un paciente tuberculoso, mientras que el mismo tamaño de la induración indica una probabilidad de sólo 10% en una persona sin este antecedente. Este estudio revela las limitaciones del valor predictivo de un resultado positivo de la prueba si la especificidad de la prueba y la prevalencia de la afección investigada son bajas. Si se aplica la prueba a personas con antecedentes de contacto se aumenta la prevalencia esperada de tuberculosis, en comparación a una población sin este antecedente: en esta última situación se incrementa el valor predictivo de una prueba positiva (su capacidad para separar los infectados de los no infectados).

No es posible predecir la especificidad de la prueba cutánea de tuberculina en las diferentes regiones del mundo, puesto que existen amplias variaciones en la presencia de micobacterias ambientales que inducen reacciones cruzadas. En Djibouti, por ejemplo, las reacciones cruzadas con la tuberculina PPD son prácticamente ausentes (figura 22, datos proporcionados por el Dr. Arnaud Trébucq, UICTER). En esta situación el error es mínimo, aun si todas las reacciones superiores a 0 mm son consideradas como indicadoras de infección con *M. tuberculosis*.

Al contrario, los datos de una amplia encuesta realizada en Tanzania, muestran que el modo corresponde a reacciones de menos de 10 mm de induración y que el modo esperado, resultante de la infección tuberculosa, no aparece [90]. Una encuesta realizada en Corea en 1975 [91] muestra resultados intermedios. En los hombres de 10 a 14 años de edad se observa una clara dicotomía de los tamaños de reacción (figura 23) [91]. La fracción de reactivos con induraciones de 5 a 9 mm es bastante pequeña y los errores de clasificación que consideran como infectados los sujetos con induraciones de 10 mm o más, son probablemente muy escasos. La capacidad para distinguir los sujetos infectados de los no infectados depende en forma importante del coeficiente entre la prevalencia de la infección con micobacterias ambientales que comúnmente causan reacciones pequeñas y la prevalencia de infección con *M. tuberculosis* que comúnmente causa reacciones más grandes. Este coeficiente cambia con el tiempo, lo que hace más o menos difícil la distinción entre los sujetos

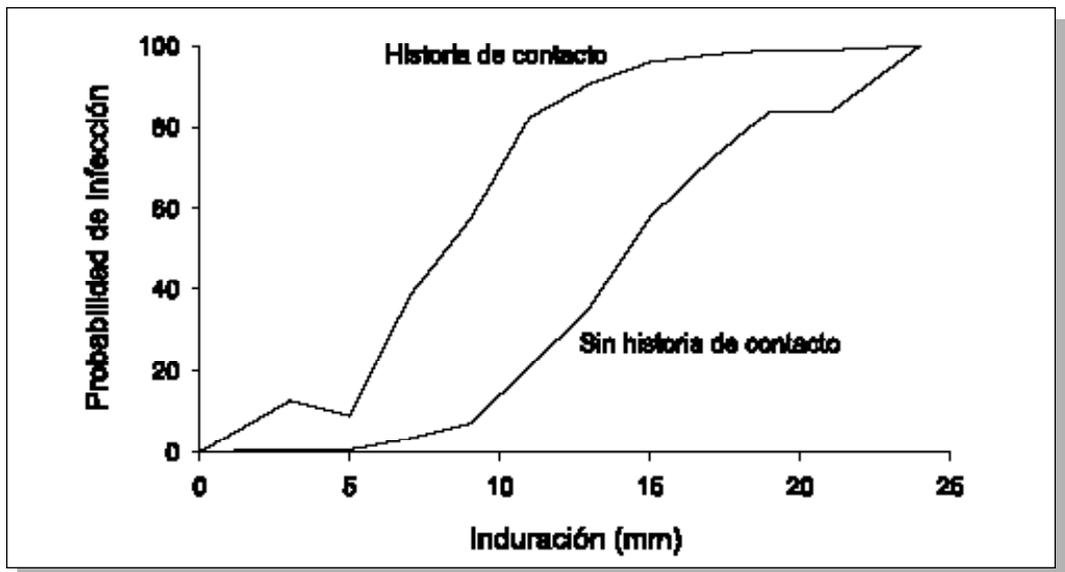


Figura 21. Probabilidad de infección con *M. tuberculosis* en función del diámetro de la reacción a la tuberculina y de la historia de contacto [89].

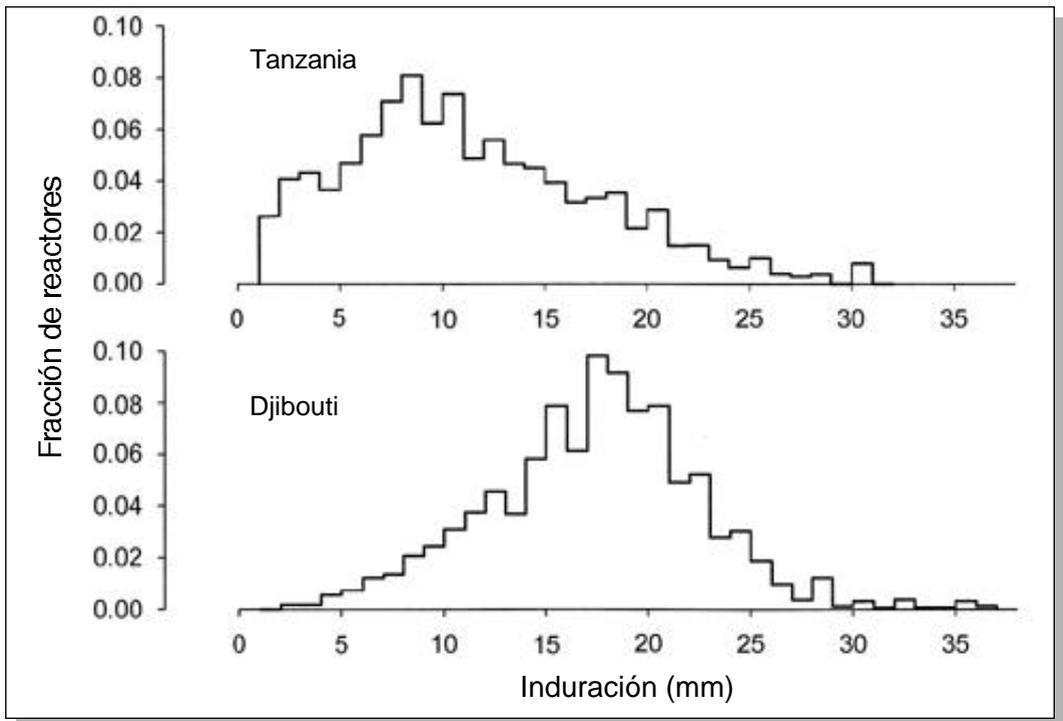


Figura 22. Distribución de los tamaños de la reacción a 2 UT de PPD RT23 en las encuestas realizadas en Djibouti y Tanzania [90]. Datos de Djibouti amablemente proporcionados por A. Trébuçq, UICTER.

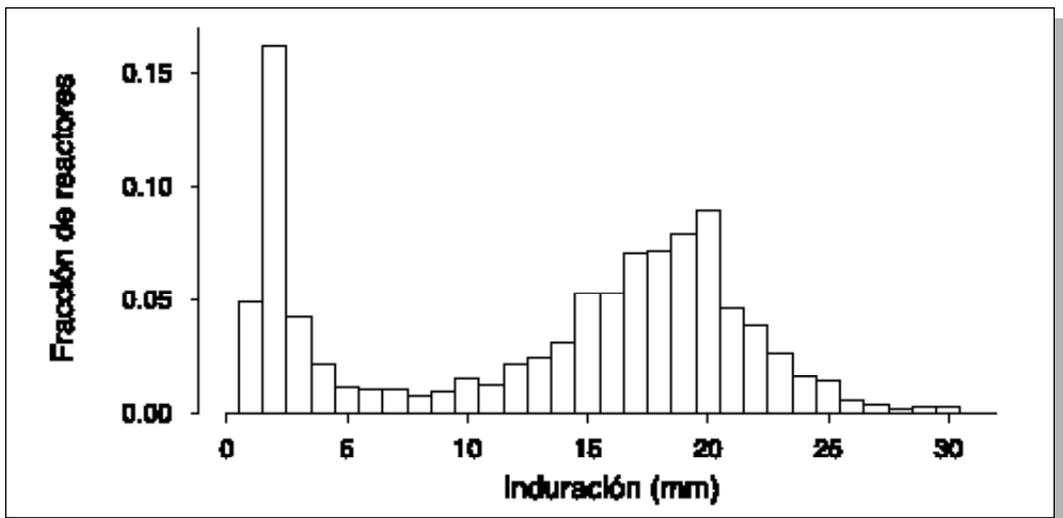


Figura 23. Distribución de los tamaños de la reacción a 1 UT de PPD RT23 en Corea, 1975. Las personas con reacciones de 0 mm fueron excluidas para facilitar la presentación de la figura [91].

infectados y no infectados. Esto se ilustra en dos encuestas en Corea realizadas, una en 1965 (y la otra en 1995 (figura 24) [92-94]. En 1965 la distinción entre los infectados con *M. tuberculosis* y los no infectados era simple. En 1995, cuando la infección con *M. tuberculosis* había disminuido notablemente, la distinción se hizo mucho más difícil y la zona indeterminada de la curva en el momento de la encuesta comprendía una parte mucho más importante de todos los reactores.

La vacunación con el Bacilo de Calmette y Guérin (BCG) provoca una sensibilidad a la tuberculina en grados diversos [95]. El estudio clínico sobre vacunación BCG más vasto jamás realizado fue el de Chingleput, India [96]. Este estudio también proveyó información sobre la sensibilidad tuberculínica después de la vacunación. La figura 25 muestra un ejemplo de la distribución de los tamaños de las reacciones a la tuberculina, 2,5 meses y 4 años después de la vacunación, en niños de menos de

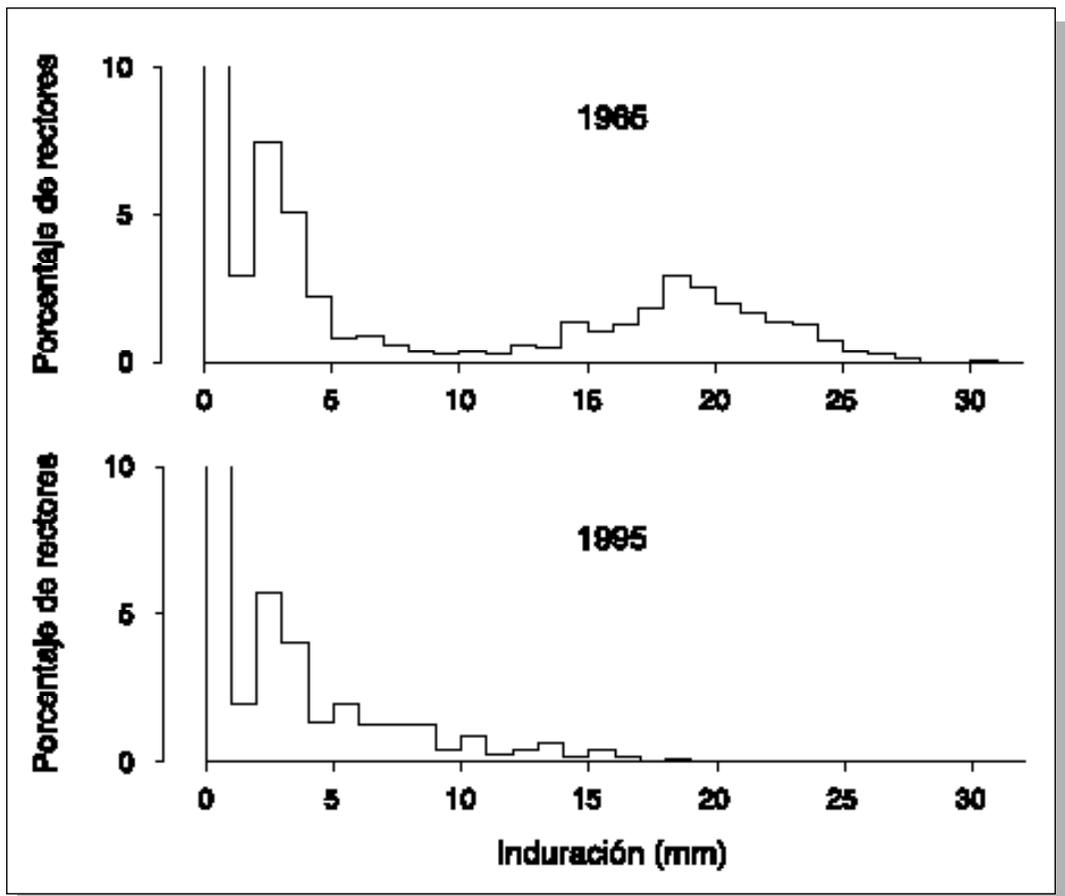


Figura 24. Distribución de los tamaños de la reacción a 1 UT de PPD RT23 en Corea, Resultados de dos encuestas: 1965 y 1995 [93, 94].

5 años de edad. Poco tiempo después de la vacunación, la distribución es indistinguible de aquella causada por la infección natural con *M. tuberculosis*. Pocos años después, el modo se desplaza hacia la izquierda, pero una proporción importante de niños sigue mostrando reacciones de gran tamaño. La influencia de la vacunación BCG sobre los resultados de las pruebas cutáneas de tuberculina está claramente relacionada con el tiempo transcurrido después de la vacunación.

En Puerto Rico, una encuesta tuberculínica mostró una disminución menos pronunciada de las reacciones 4 a 5 años después de la vacunación (figura 25 [97]. Pero, la edad de los niños en este caso era de 1 a 18 años en el momento de la vacunación. En Chingleput se utilizaron las cepas de BCG 1331 (cepa “París”) y 1173 (cepa “Copenhague”) y en puerto Rico la cepa Birkhaug-Albany. Se ha constatado que la reactividad a la tuberculina después de la vacunación varía, no sólo con la cepa [95], sino que también con la edad en el momento de la vacunación y con el tiempo transcurrido después de ella [96].

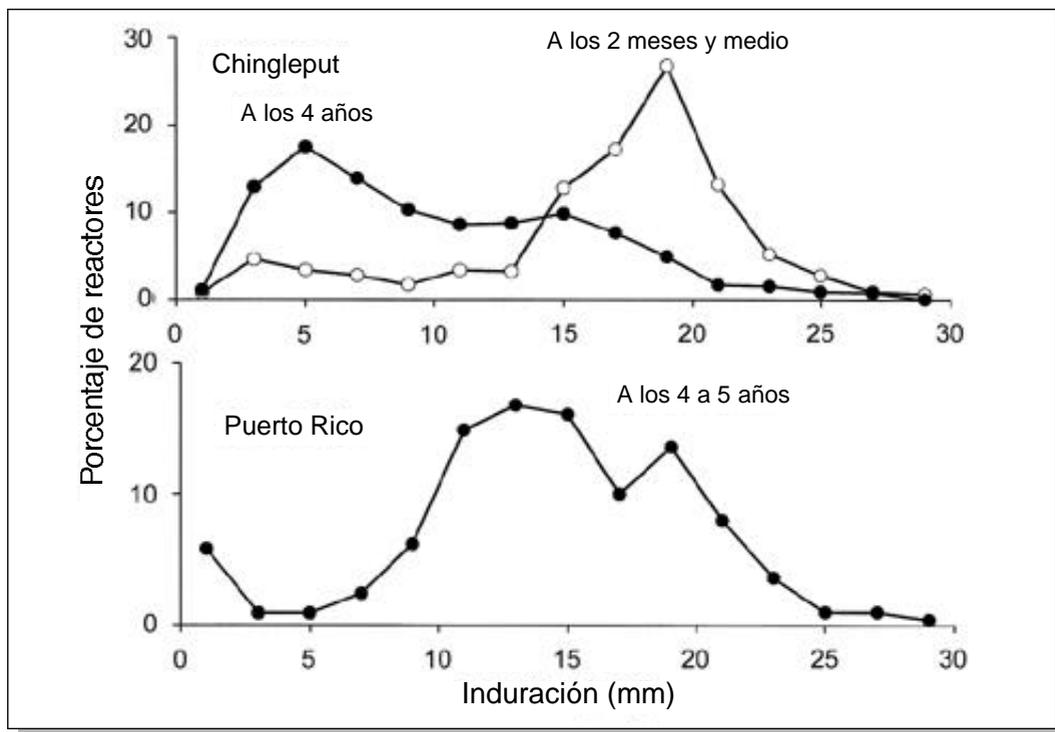


Figura 25. Distribución de los tamaños de la reacción a la tuberculina, 2,5 meses y 4 años después de la vacunación con BCG en Chingleput, India y 4 a 5 años después de la vacunación en Puerto Rico. Figura reproducida con la autorización del Indian Council of Medical Research [96] y de la American Public Health Association [97].

Enfoques para determinar la prevalencia de la infección tuberculosa en presencia de reacciones cruzadas atribuidas a micobacterias ambientales

En la figura 26 [98] se resume el problema de la determinación de la prevalencia de la infección tuberculosa en presencia de reacciones cruzadas atribuidas a micobacterias ambientales. En cualquier valor del umbral elegido, una proporción de personas sometidas a la prueba es mal clasificada. Desplazándose hacia la izquierda, es decir hacia puntos de intersección que indican induración más reducida, la sensibilidad aumenta por reducción de la proporción de resultados falsos negativos en los sujetos que presentan la característica investigada, mientras que la especificidad disminuye por aumento de la proporción de falsos positivos entre los sujetos sin esta característica. Si el desplazamiento es hacia la derecha, es decir hacia los puntos que indican induraciones más grandes, el efecto es opuesto. Sólo es posible

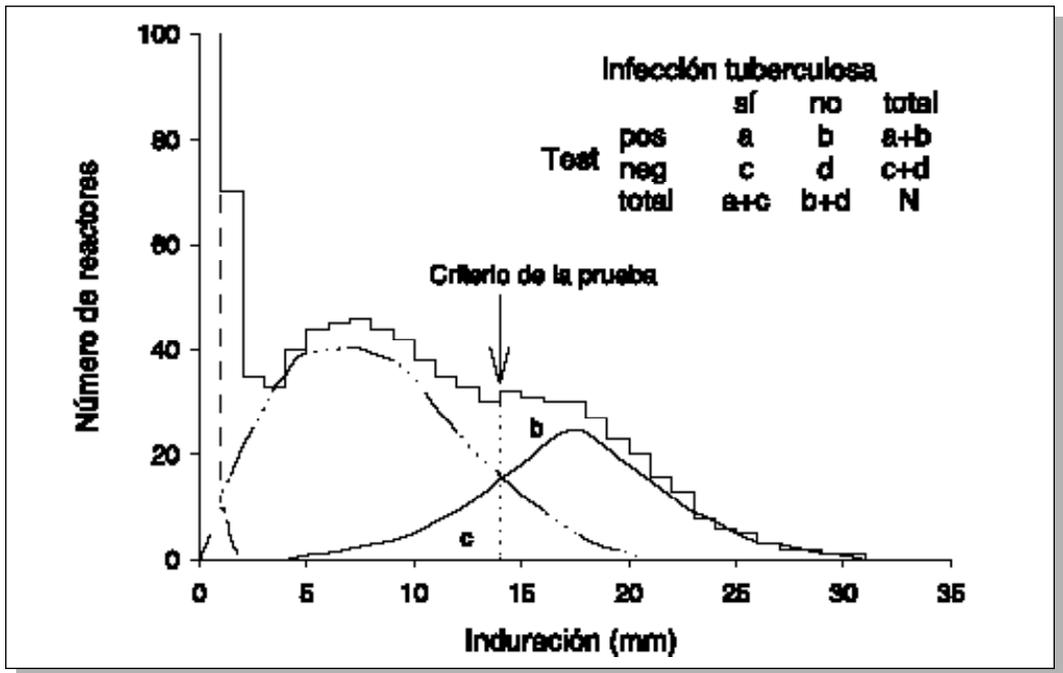


Figura 26. Modelo de distribución compuesta de los tamaños de las reacciones tuberculínicas en presencia de reacciones no específicas. La distribución compuesta observada (histograma en línea entera) es atribuible al menos a tres distribuciones diferentes: una correspondiente a los sujetos infectados con *M. tuberculosis* (curva en línea entera), a los sujetos infectados con otras micobacterias diferentes de *M. tuberculosis* (línea discontinua con puntos, con modo a 6 – 7 mm) y a los sujetos no infectados (línea discontinua que va de 0 a 2 mm). Figura reproducida con la autorización de Churchill Livingstone [98].

determinar la prevalencia de la infección si se conoce tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba. Sin embargo, aunque la sensibilidad de la prueba de tuberculina es bastante bien conocida, la especificidad permanece ampliamente imprevisible.

Se pueden fijar valores arbitrarios del umbral para determinar la presencia o ausencia de infección, tales como 10mm, 14 mm ó 18 mm de induración, o más, pero éstos serán adecuados bajo ciertas condiciones y de ninguna manera bajo otras.

En una encuesta tuberculínica en Tanzania continental en 1957, la frecuencia de sensibilización no específica varió considerablemente en diferentes distritos en la zona sudeste del país [99]. No obstante, se asumió que las induraciones no específicas no excedían los 14 mm. Con este supuesto, la sensibilidad para este umbral (en base a regiones con escasas reacciones cruzadas) fue de 82%, es decir, que el 18% de los sujetos infectados se perdían con este umbral. Por esta razón, la prevalencia de la infección fue determinada ulteriormente dividiendo el número de sujetos con induraciones de 14 mm o más por 0,82 para tomar en cuenta la pérdida de sensibilidad. Pero, como lo indica el documento correspondiente, este enfoque reposaba sobre el supuesto que la especificidad de la prueba con este umbral, era de 100%, supuesto que no ha sido confirmado en los resultados de encuestas más amplias efectuadas posteriormente en Tanzania [90].

Así, la sensibilidad de la prueba cutánea de tuberculina está mucho mejor definida que su especificidad. Esto es puesto en evidencia por las curvas de distribución similares y próximas de la normal en los pacientes tuberculosos [76, 83] y en personas sanas en áreas con escasas reacciones cruzadas provenientes de micobacterias ambientales (encuesta de Djibouti). En tales circunstancias el umbral aparece en tamaños de induración de 16 a 19 mm [81]. Esto ha llevado a utilizar la técnica del espejo [100]. Este enfoque asume que el número de sujetos con tamaños de reacción superiores al del modo es igual al número de sujetos con tamaños de reacción inferiores al del modo. El número de sujetos infectados se calcula duplicando el número de sujetos cuyos tamaños de reacción son superiores al del modo y agregando el número de sujetos cuyos tamaños de reacción están localizados en el modo. Una vez más, este enfoque supone que la especificidad de la prueba, con este diámetro es de 100%, supuesto que es ciertamente más justificado que cuando el diámetro es de 14 mm. Sin embargo, este enfoque plantea varios problemas. Primero, se pierde una gran cantidad de información. Segundo, no siempre se puede identificar fácilmente un modo, como se muestra en el ejemplo de la encuesta de Tanzania. No obstante, la elección de la localización exacta del modo es crucial, puesto que el cálculo de la prevalencia de la infección es muy sensible a la localización del modo [98].

Los problemas para determinar la prevalencia de la infección son aparentemente insuperables en algunas circunstancias y menores en otras. Unos estadísticos han propuesto un método atractivo llamado “mixture analysis”, para evaluar la contribución de dos distribuciones finitas a una distribución observable compuesta [101]. Se están haciendo intentos preliminares para aplicar este método a las encuestas tuberculínicas. En la figura 27 se muestra un ejemplo sacado de la encuesta de Tanzania (Neuenschwander B.E., Zwahlen M., Rieder H.L., datos no publicados). Este método es exigente desde el punto de vista estadístico y de la computación y necesitará nuevas aplicaciones para poder evaluar su utilidad en la interpretación de las encuestas tuberculínicas en las cuales se constata una contribución importante de la sensibilización proveniente de las micobacterias ambientales y/o de la vacunación BCG.

Prevalencia de la infección

Prevalencia de la infección en función de la edad y el sexo

A pesar de las precauciones que deben tomarse en la interpretación de las encuestas tuberculínicas, éstas pueden proporcionar una abundante información, que

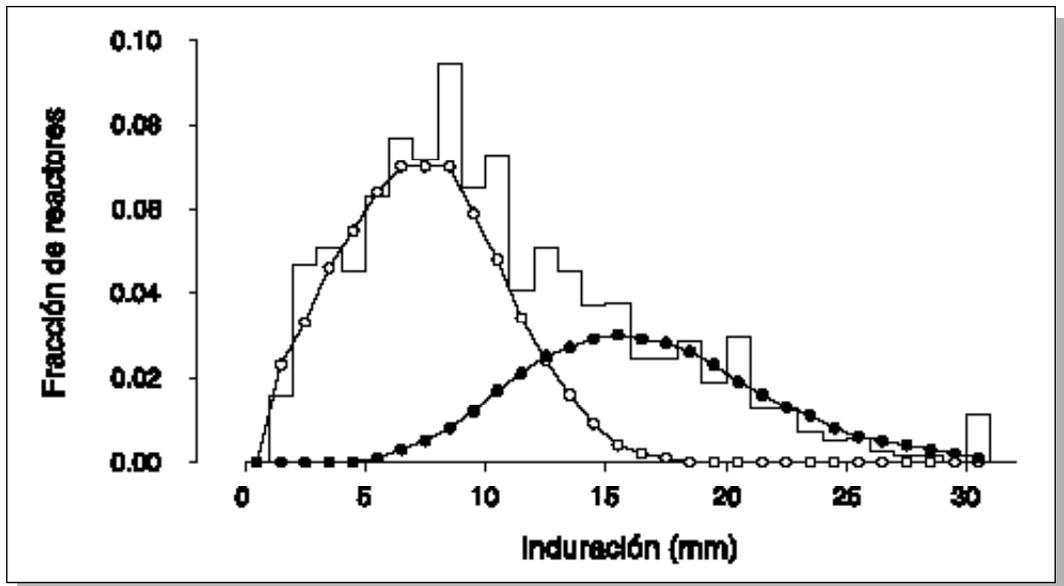


Figura 27. “Mixture analysis” aplicado a la encuesta tuberculínica de Tanzania [90] El histograma representa las induraciones registradas. Se modelizan las distribuciones que resultan de la sensibilización a las micobacterias ambientales (línea con círculos blancos) y a la infección con *M. tuberculosis* (línea con círculos negros). Datos no publicados (Neuenschwander BE, Zwahlen M, Rieder HL).

puede ser interpretada razonablemente. Como el valor predictivo de la prueba tuberculínica mejora considerablemente cuando la prevalencia de la infección es más alta, los resultados de las primeras encuestas realizadas en los países industrializados y aquéllos de las encuestas en países que tienen actualmente una prevalencia elevada de infección tuberculosa, son particularmente significativos.

Mantoux realizó la primera encuesta que proporcionó la tasa específica de prevalencia según la edad, utilizando la técnica intradérmica (con la Tuberculina Vieja) en niños sanos en París, Francia [61]. La figura 28 muestra que a los 5 años de edad, cerca de la mitad de los niños estaban ya infectados con *M. tuberculosis*. Las figuras 29 y 30 muestran la prevalencia específica de la infección según la edad, estratificada por sexo en Dinamarca [102] y en India [103], respectivamente.

En ambos países la prevalencia de la infección, en los niños, aumenta en hombres y mujeres a un ritmo aproximadamente similar, pero después de la infancia aumenta más rápidamente en los hombres que en las mujeres. La diferencia constatada en la prevalencia de infección entre adultos hombres y mujeres es evidente en Dinamarca y aún más acentuada en India. Esto se ilustra mejor con el coeficiente hombre-mujer de la tasa específica por edad de la prevalencia de la infección en los dos estudios (figura 31) [102, 103].

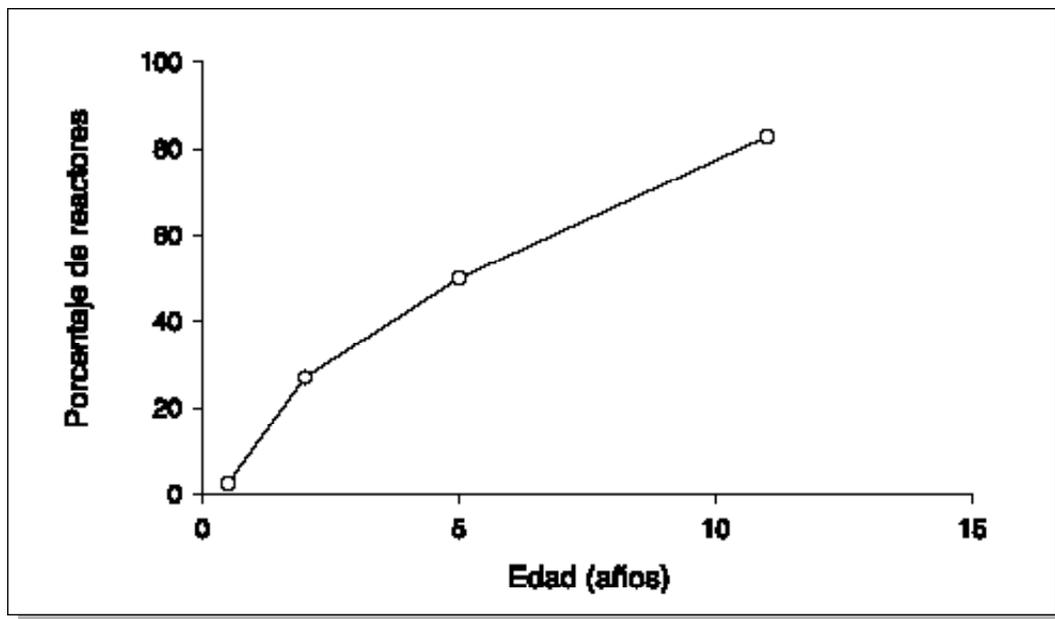


Figura 28. Prevalencia específica según edad de la infección tuberculosa en niños, París, Francia, 1910 [61].

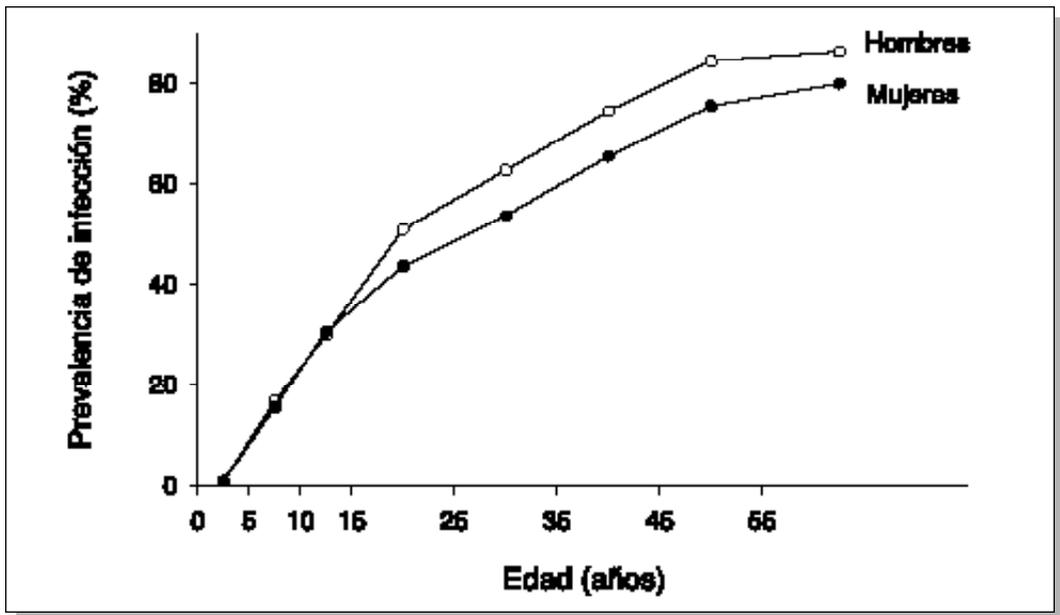


Figura 29. Prevalencia específica según edad y sexo, de la infección tuberculosa en Dinamarca, 1950-1952 [102].

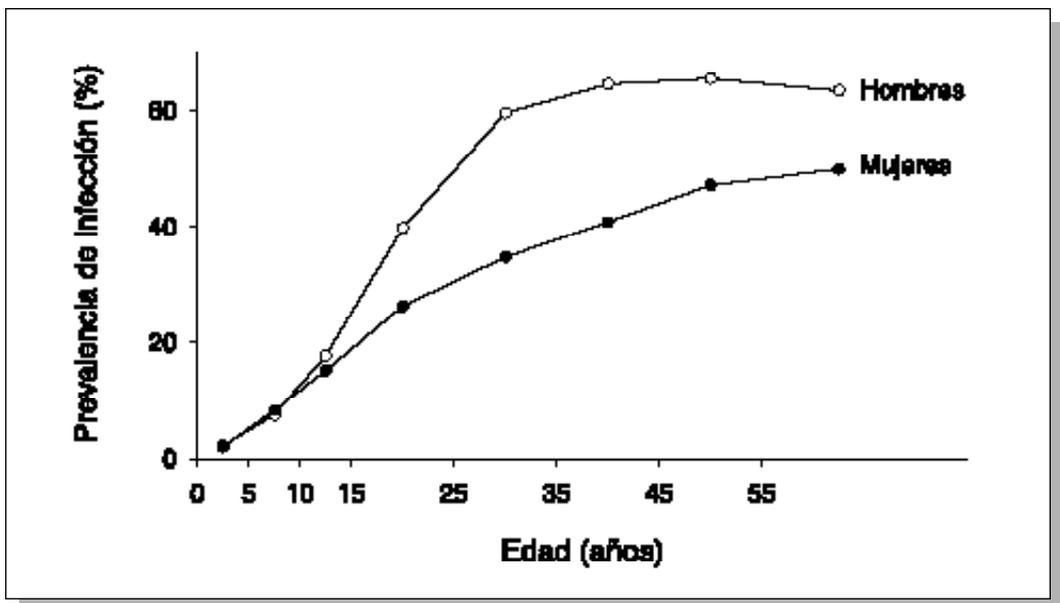


Figura 30. Prevalencia específica según edad y sexo, de la infección tuberculosa en India, 1961-1962 [103].

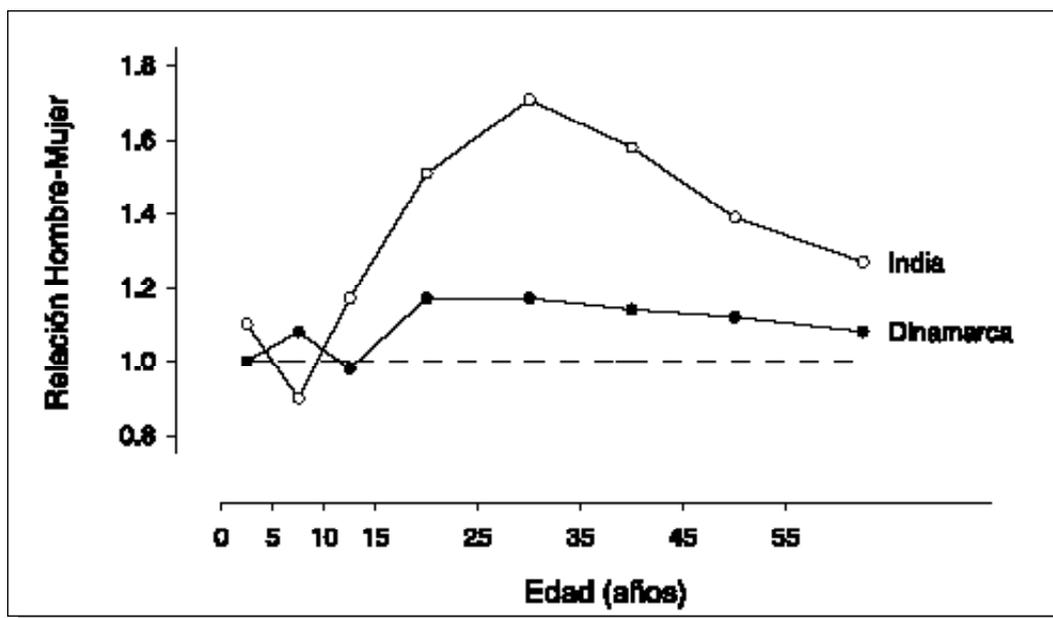


Figura 31. Relación hombre-mujer en la prevalencia específica según edad en Dinamarca e India [102 y 103].

La prevalencia específica de la infección por edad disminuyó notablemente durante el siglo XX en los países industrializados, como lo ilustra el caso de Suiza (figura 32) [104, 107]. En 1920, prácticamente toda la población menor de 20 años de edad estaba infectada con *M. tuberculosis*.

En 1978, la proporción de sujetos infectados a los 20 años de edad había disminuido al 10%. De la misma forma, en un país de ingresos intermedios, Corea, la prevalencia específica por edad de personas con reacciones a la tuberculina de 10 o más mm disminuyó rápidamente entre 1965 y 1995 (figura 33) [91, 93, 94, 108, 109].

Prevalencia de la infección y densidad de la población

Como la densidad de la población es diferente en las zonas urbanas y rurales, se puede esperar que difiera también la oportunidad de exposición y en consecuencia el riesgo de infección. Así, no es sorprendente que la prevalencia de la infección observada en las áreas urbanas sea diferente de la de las áreas rurales. En Corea se demostró una mayor prevalencia de la infección tuberculosa en las áreas urbanas, comparadas con las rurales (figura 34) [93] y la diferencia era aún más pronunciada en Zanzibar (figura 35) [110].

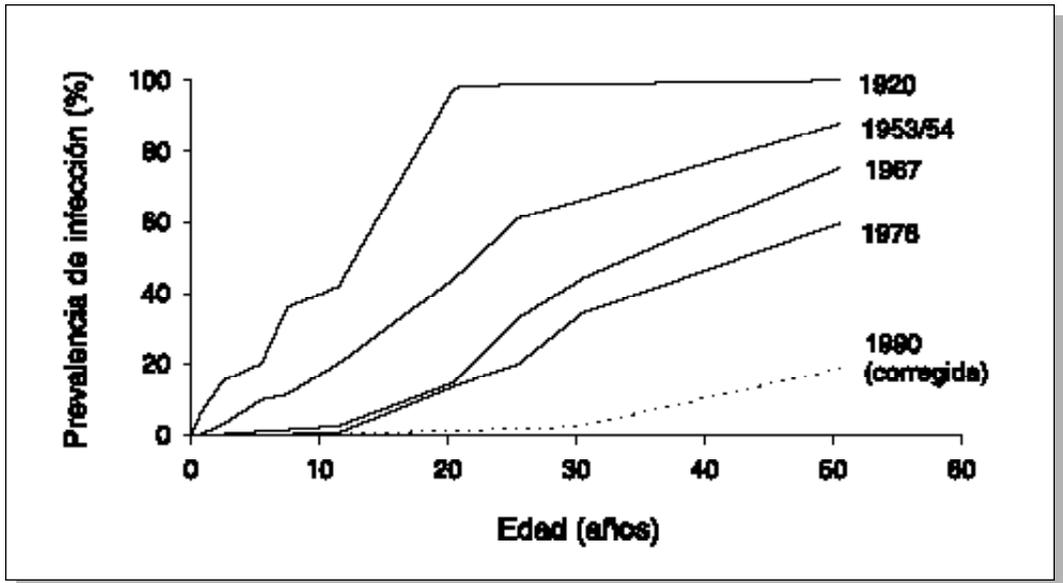


Figura 32. Prevalencia específica según edad, de la infección tuberculosa en Suiza, 1920 - 1990 [104 - 107].

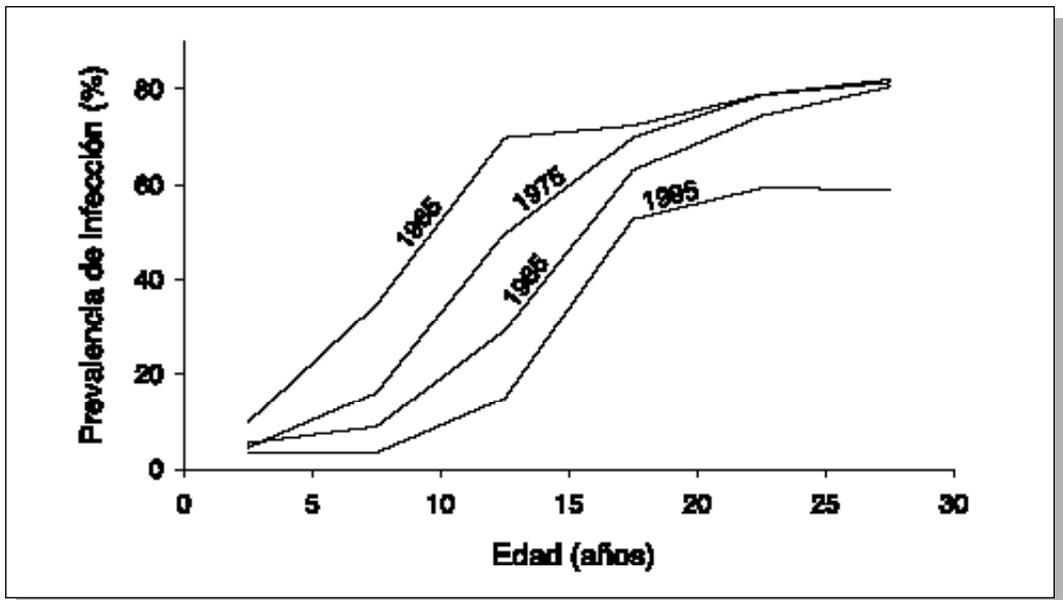


Figura 33. Prevalencia específica según edad, de la infección tuberculosa en Corea, 1965-1995 [91, 93, 94, 108, 109].

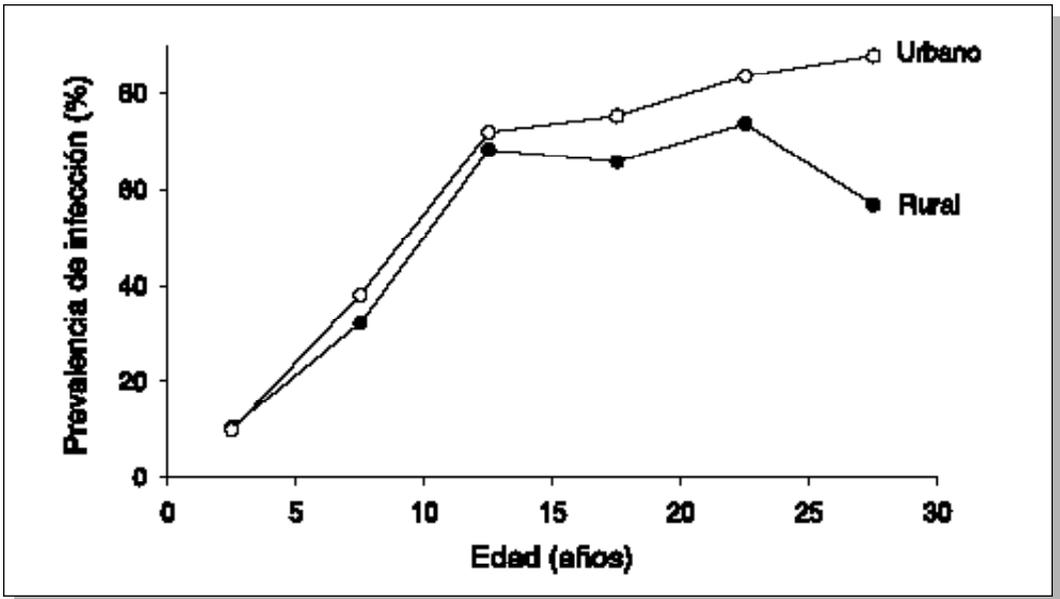


Figura 34. Prevalencia específica según edad, de la infección tuberculosa (reacción tuberculínica con induración de ≥ 10 mm) en áreas urbanas y rurales de Corea, 1965 [93].

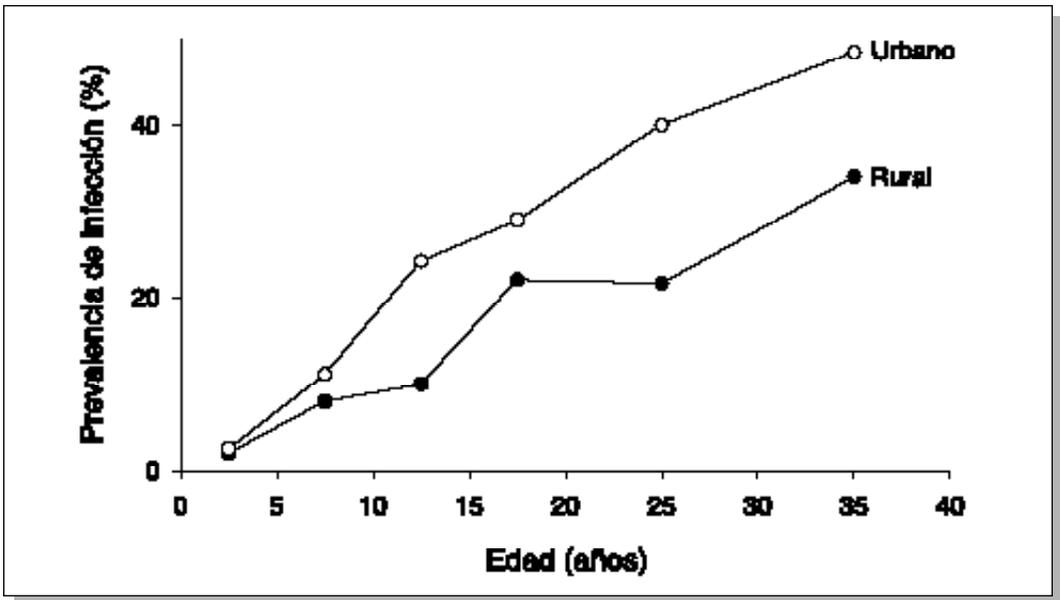


Figura 35. Prevalencia específica según edad, de la infección tuberculosa (únicamente reacciones tuberculínicas con induración ≥ 16 mm) en áreas urbanas y rurales de Zanzibar, 1961 [110].

Infeción tuberculosa e indicadores socioeconómicos

En la comunidad, la prevalencia de la infección no solo varía según la edad y el sexo, sino que también según los estratos socioeconómicos de la población. Esto fue demostrado en estudios realizados a principios del siglo XX. D'Arcy Hart resumió tres de estos estudios efectuados en Trondheim, Noruega, Heidelberg, Alemania y Hué, Vietnam (figura 36) [111]. Las diferencias de la prevalencia de la infección tuberculosa, específica por edad, son substanciales entre los estratos más ricos y más pobres de la población. Es de notar que estas diferencias son más importantes que aquéllas observadas entre los países.

Kuemmerer y Comstock estudiaron las variaciones de la prevalencia de la infección en los estudiantes de liceos del distrito de Washington, en EEUU, en función del nivel de educación de los padres y de las características de la habitación (figura 37) [112]. El hacinamiento fue un factor predictivo importante de las reacciones de mayor tamaño a la prueba cutánea de tuberculina.

Epidemiología predictiva: modelización del riesgo de infección

Medir la incidencia de la infección con *M. tuberculosis* es prácticamente imposible. Se requeriría someter a la prueba de tuberculina a un número importante

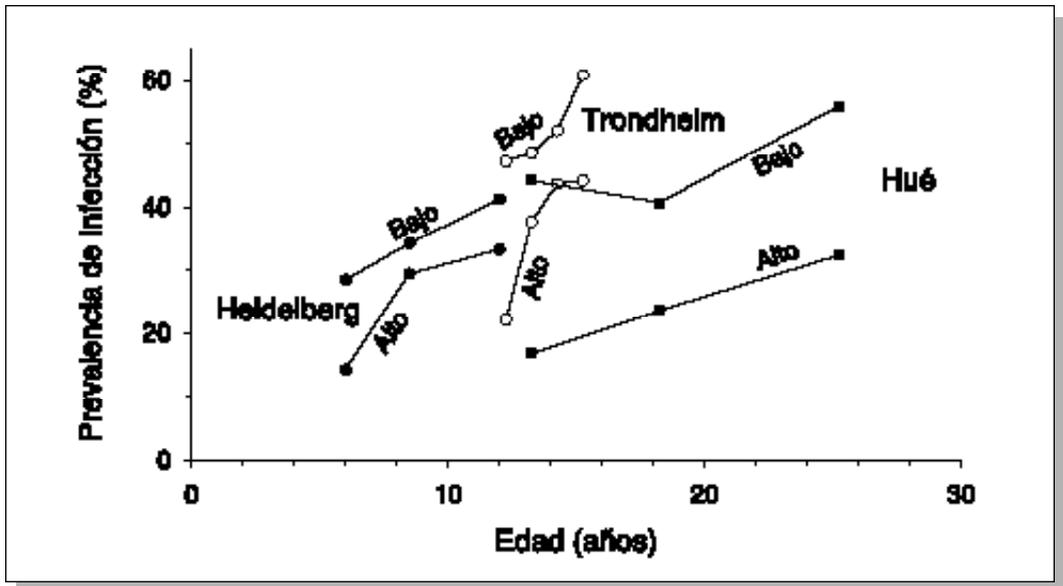


Figura 36. Prevalencia específica según edad, de la infección tuberculosa en tres países. Encuestas de 1910 a 1920 en Heidelberg (Alemania), Trondheim (Noruega) y Hué (Vietnam), según nivel socioeconómico. Figura reproducida con la autorización del British Medical Research Council [111].

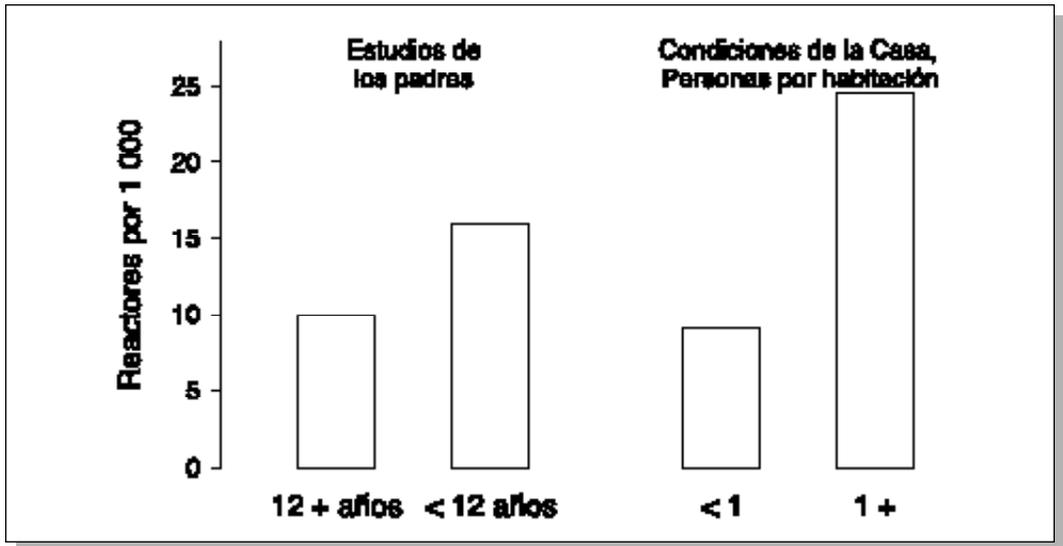


Figura 37. Frecuencia de reacciones tuberculínicas potentes en estudiantes de educación secundaria en el distrito de Washington, según la educación de los padres (número de años de estudio) y las características de la habitación. EEUU, 1963 [112].

de individuos y en forma repetida. Además, dos fenómenos hacen que la interpretación de los resultados de la prueba sea difícil [117]: la reactivación provocada en un mismo individuo por pruebas repetidas [113] (que produce reacciones que aumentan progresivamente) y la reversión [114-116] (que produce reacciones cada vez más pequeñas o negativas).

Además, existen problemas relacionados con las características operativas de la prueba. Por estas razones, se prefiere medir la prevalencia de la infección a una edad dada, para luego hacer un cálculo algebraico de la probabilidad promedio anual de la infección (riesgo anual promedio) que produciría esta prevalencia. El cálculo del riesgo anual promedio es relativamente simple. Este se basa en la probabilidad promedio anual de escapar a la infección. El cálculo del riesgo de infección a partir de la prevalencia de la infección se resume en el cuadro 2. Por ejemplo, si el riesgo de infección es de 10% por año, quiere decir que el 90% de los niños escapan a la infección durante el primer año de vida.

El 90% de este 90%; es decir el 81%, estará libre de infección al final del segundo año y el 90% del 81%, es decir el 72,9%, permanecerá sin infección en el momento de su tercer cumpleaños, etc. Este principio que permite calcular el riesgo de infección a partir de la prevalencia de la infección se detalla más abajo.

Cálculo del riesgo de infección a partir de la prevalencia de la infección

Suponiendo que la prevalencia de la infección con *M. tuberculosis* ya ha sido estimada en forma satisfactoria, el objetivo del análisis de una encuesta tuberculínica es el de estimar el promedio del riesgo anual de infección. El riesgo anual de infección se refiere al riesgo en un momento dado del calendario $b+x$, donde b indica el momento en que nació la cohorte estudiada y x un número entre 0 y a , donde a es la edad de la cohorte en el momento $b+a$, que es aquél en que la encuesta fue realizada. No se puede saber a qué momento exacto del calendario existió este riesgo sin inferirlo a partir de una serie de encuestas [118, 119]. Dado que el riesgo puede cambiar en el tiempo, cuando se dispone de los datos de una sola encuesta, se ha considerado que x se encuentra aproximadamente en el punto medio entre el año de nacimiento de la cohorte y aquél de realización de la encuesta [119, 120].

$$R_{b+a/2} \approx 1 - (1 - P_{b+a})^{1/a}$$

donde $R_{b+a/2}$ indica el riesgo anual de infección en el punto medio del tiempo entre el año de nacimiento de la cohorte y aquél de realización de la encuesta y P_{b+a} la prevalencia de la infección en el momento de la encuesta, donde, tanto el riesgo

Cuadro 2. Cálculo del riesgo anual promedio de infección

Anotación			
b	=	Año calendario del nacimiento de la cohorte	
a	=	Edad de la cohorte en el momento de la encuesta	
P_{a+b}	=	Prevalencia de la infección en la cohorte en el momento de la encuesta	
R	=	Riesgo anual promedio de infección entre el tiempo calendario b y $b+a$	
NB: Todos los cálculos deben estar basados en la probabilidad de escapar a la infección!			
al nacer	$1-P_b$	=	1
para la edad = 1	$1-P_{b+1}$	=	$1 (1-R)_1$
para la edad = 2	$1-P_{b+2}$	=	$1 (1-R)_1 (1-R)_2$
...			
para la edad = a	$1-P_{b+a}$	=	$1 (1-R)_1 (1-R)_2 \dots (1-R)_a$
	$1-P_{b+a}$	=	$(1-R)^a$
	$(1-P_{b+a})^{1/a}$	=	$(1-R)$
	R	=	$1 - (1-P_{b+a})^{1/a}$

como la prevalencia son expresados en porcentajes. Así, si la prevalencia de la infección en niños de 10,5 años de edad es de 10% en el punto medio del período de la encuesta (por ejemplo en junio de 1997, es decir 1997,5), el riesgo de infección es:

$$R_{1992,25} \approx 1 - (1 - 0,1)^{1/10,5} = 0,010$$

es decir, de 1%, aproximadamente en marzo de 1992.

Aún encuestas en serie realizadas a pocos años de intervalo, no proporcionan necesariamente información sobre cambios del riesgo de infección. En el ejemplo, si se hubiera realizado una encuesta previa en 1988, que también hubiera dado un riesgo de infección de 1% (en un momento aproximado de 1983), no significa necesariamente que el riesgo de infección ha permanecido sin cambiar desde ese momento hasta la segunda encuesta de 1997. Podría haber sucedido que el riesgo hubiera disminuido en los primeros años después del año de nacimiento de la segunda cohorte, por ejemplo como resultado de la implementación de un programa eficaz de detección y de tratamiento de los casos contagiosos. Pero el número de casos contagiosos puede enseguida haber comenzado a aumentar debido a un aumento de la prevalencia de infección VIH en las personas con infección tuberculosa, llevando así a un aumento del número de sujetos que transmiten la infección con el consecuente aumento del riesgo de infección en la comunidad. Esta disminución inicial, seguida de un aumento del riesgo de infección, puede tener como efecto una prevalencia de infección similar medida en dos encuestas consecutivas. Solamente las estimaciones realizadas a partir de encuestas realizadas en serie, permiten la determinación de una tendencia. Debido a que, por naturaleza, las encuestas tuberculínicas no son capaces de identificar cambios a corto plazo del riesgo de infección de una comunidad, el intervalo entre ellas debe ser suficientemente amplio para economizar recursos.

Tendencias del riesgo de infección

Si se observan los cambios ocurridos en Europa, se hace evidente que el riesgo de infección a un momento dado (parámetro puntual) es de menor importancia que su evolución en el tiempo (parámetro de tendencia) para determinar la dinámica de la epidemia. Styblo, Sutherland y colaboradores, de la Tuberculosis Surveillance Research Unit fueron los primeros que analizaron las tendencias evolutivas del riesgo de infección en Europa [118, 119, 121].

Styblo *et al.* pusieron en evidencia que el cambio en el tiempo del riesgo de infección era de primordial importancia para llegar a establecer un modelo de la

evolución de la epidemia de tuberculosis. Aun si el riesgo de infección es inicialmente muy alto, si se puede lograr una disminución regular, el efecto de cohorte va a intervenir con una enorme fuerza. Se entiende aquí por efecto de cohorte, el hecho que un grupo de personas nacidas en un año dado (cohorte de año de nacimiento) será sucedido por una cohorte de año de nacimiento (nacida el año siguiente) que presenta un riesgo de infección ligeramente menor, mientras que, al mismo tiempo, una parte de las personas que pertenecen a las cohortes de mayor edad (que fueron expuestas a los riesgos de infección más elevados y que tienen la más alta prevalencia de infección en la comunidad) desaparece de la comunidad debido a la muerte. Con una disminución promedio anual de 5% del riesgo anual de infección, el riesgo será reducido a 60% de su valor inicial 10 años más tarde y así, será infectada una proporción considerablemente más baja de una generación recién nacida. En otras palabras, el efecto es comparable a lo que sucede con los intereses bancarios, pero en el otro sentido si el riesgo de infección disminuye. En el tiempo, las cohortes con niveles sucesivamente decrecientes de infección van a reemplazar a aquéllas de mayor edad. Styblo [122] calculó retrospectivamente la evolución de la prevalencia de la infección específica a cada cohorte en base a una larga serie de deducciones del riesgo de infección a partir de los datos de Holanda y así pudo proyectar al futuro la evolución de la infección, en el supuesto que no ocurrirían cambios extraordinarios. Pudo mostrar [122] que se produce un cambio rápido desde que el riesgo de infección empieza a disminuir, aunque sea modestamente.

A comienzos del siglo XX, el riesgo de infección era tan elevado, que era muy improbable que una persona pudiera escapar de la infección antes de llegar a la edad adulta. En Holanda el riesgo de infección era del orden del 10% [122] y probablemente era muy similar en la mayoría de los países de Europa, como lo muestra una comparación de los análisis de varios países (figura 38) [107, 118, 121-125]. La curva de disminución en todos estos países es paralela y el promedio anual de disminución es del orden del 10 al 12%. El hecho que diferentes países no alcanzaran el mismo nivel de riesgo de infección antes de 10 a 15 años, era menos importante que la tasa de disminución anual. Por ejemplo, esto tuvo como consecuencia que el riesgo anual de infección en Holanda pasara de 10 por 100 habitantes en 1910 a 10 por 100 000 habitantes en 1990.

Cauthen y colaboradores analizaron la tendencia del riesgo promedio anual de infección a partir de los datos disponibles de encuestas tuberculínicas en varios países de bajos ingresos [120]. Una recapitulación de las más recientes estimaciones del riesgo de infección muestra amplias diferencias entre las regiones y los países (figura 39) [120]. Ejemplos de este análisis son ilustrados por los resultados para algunas de las regiones de la OMS: Región África (figura 40), Región del

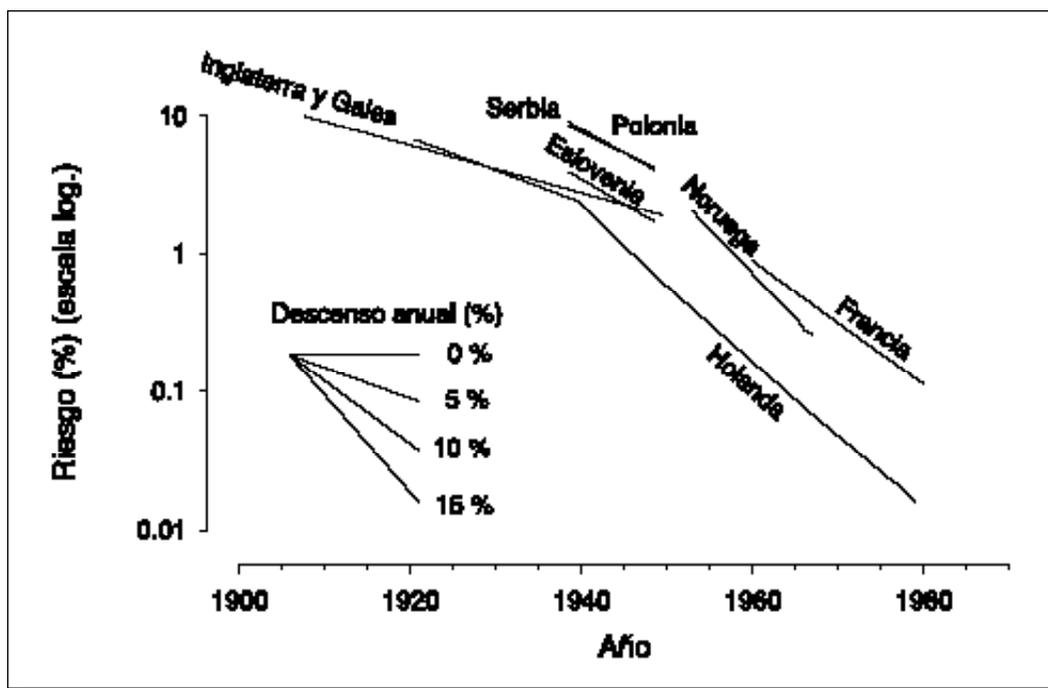


Figura 38. Tendencias del riesgo anual de infección en una selección de países de Europa [107, 118, 121-125].

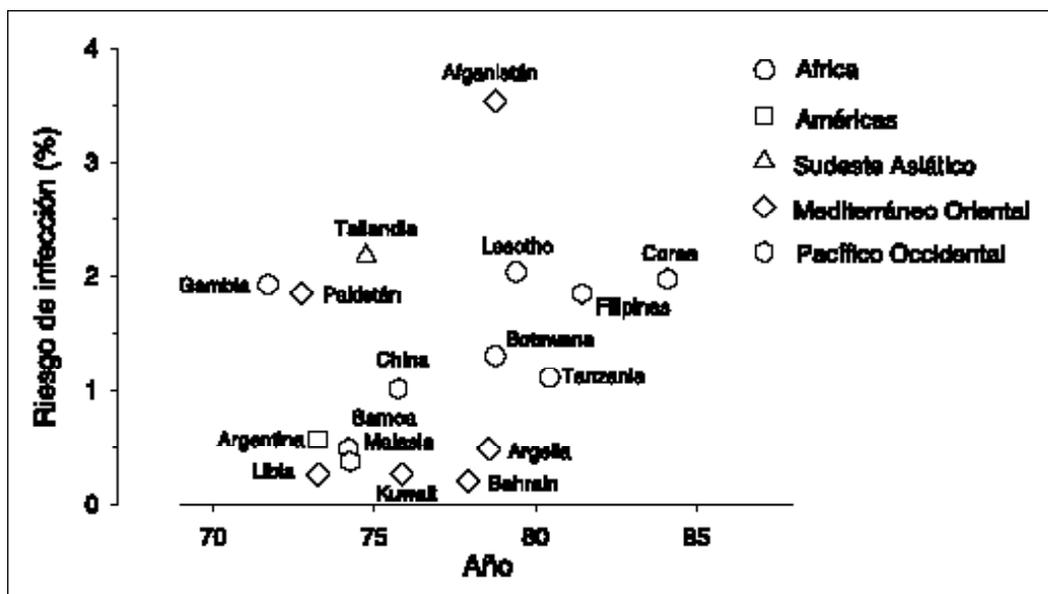


Figura 39. Estimaciones recientes del riesgo anual de infección en diferentes regiones y países. Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [120].

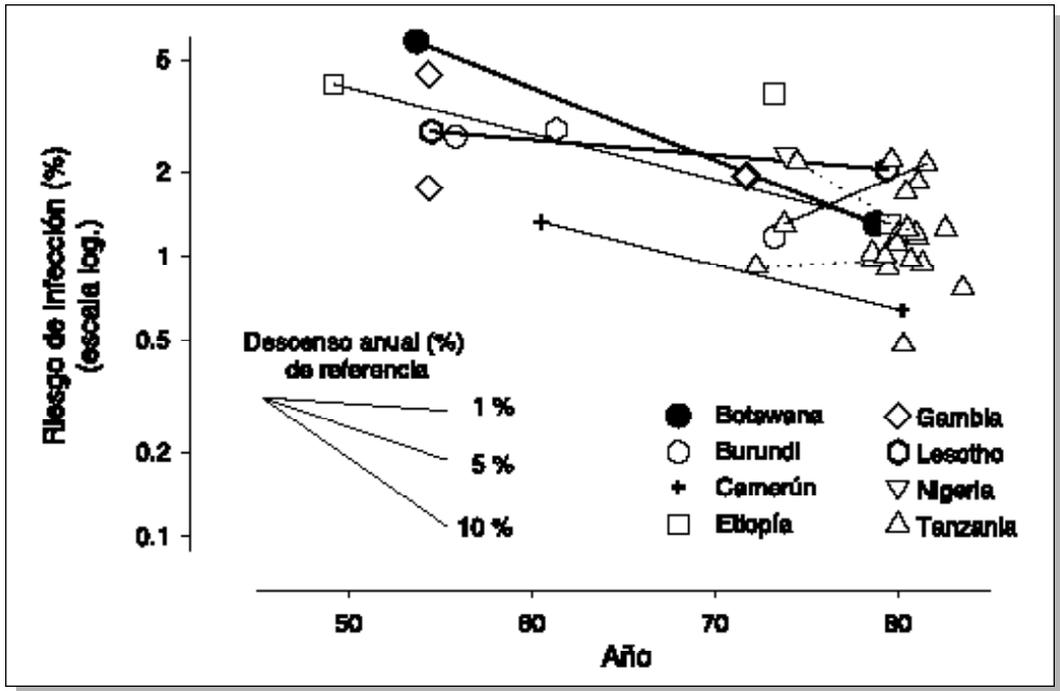


Figura 40. Tendencias del riesgo anual de infección en la Región África de la Organización Mundial de la Salud. Las líneas y símbolos negros indican las estimaciones y tendencias del riesgo para la población de todo el país o una gran parte de la población nacional; las líneas más claras y los símbolos blancos indican el riesgo para unidades subnacionales; las líneas enteras conectan las encuestas que representan estrictamente la misma población; las líneas discontinuas conectan las encuestas que representan aproximadamente la misma población. Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [120].

Mediterráneo Oriental (figura 41) y Región Sudeste Asiático (figura 42). En la Región África la disminución anual del riesgo de infección es inferior al 5% en todos los países con datos disponibles. En la Región del Mediterráneo Oriental el promedio de disminución anual es de 5 a 10% y en la Región del Sudeste Asiático, aunque la disminución fue difícil de poner en evidencia, los datos sugieren que la disminución anual fue inferior al 5%.

Este análisis demuestra que la disminución del riesgo anual de infección varía ampliamente en las diferentes áreas del mundo. Ningún país presenta actualmente un riesgo tan elevado como el que presentaba Europa al comienzo del siglo XX. No obstante, la tasa de disminución es tan baja en algunos países, que las perspectivas de aceleración de la disminución del riesgo anual de infección en un futuro próximo son mínimas. Por otra parte, el incremento rápido del número de casos contagiosos

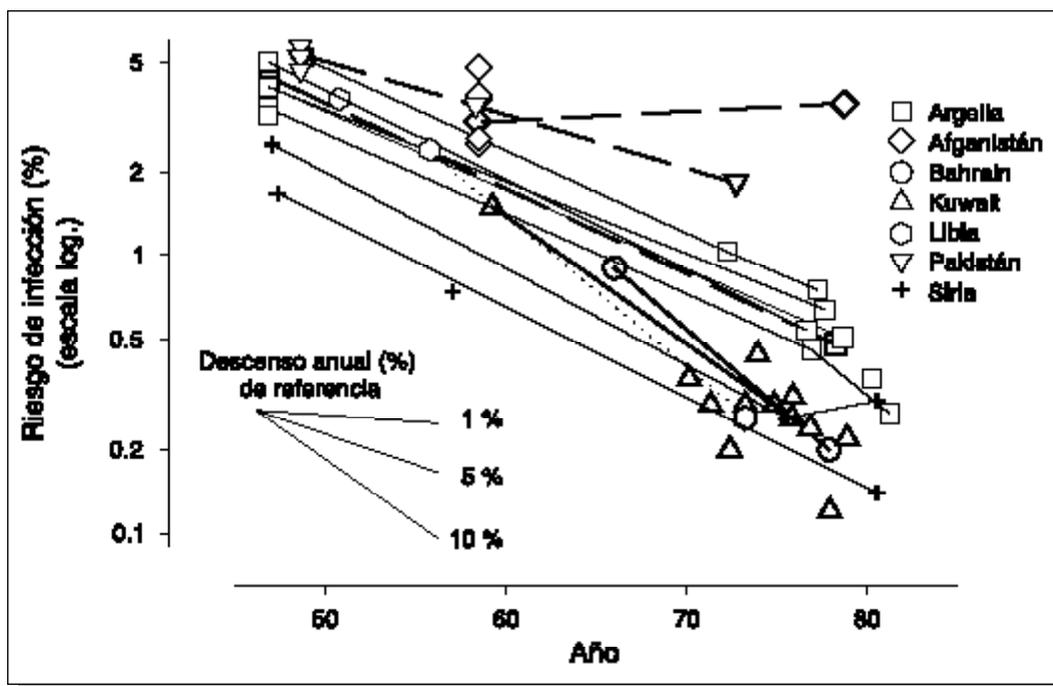


Figura 41. Tendencias del riesgo anual de infección en la Región Mediterráneo Oriental de la Organización Mundial de la Salud. Las líneas y símbolos negros indican las estimaciones y tendencias del riesgo para la población de todo el país o una gran parte de la población nacional; las líneas más claras y los símbolos blancos indican el riesgo para unidades subnacionales; las líneas enteras conectan las encuestas que representan estrictamente la misma población; las líneas discontinuas conectan las encuestas que representan aproximadamente la misma población. Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [120].

observado en muchos países, en especial en África Subsahariana, puede probablemente llevar a un aumento del riesgo de infección. Debido a que el riesgo de infección y su tendencia evolutiva afecta la prevalencia de la infección cuando se llega a la edad adulta, la velocidad de disminución del riesgo de infección tiene importantes repercusiones en la morbilidad subsecuente en las diferentes regiones del mundo. Para lograr una disminución más rápida del riesgo de infección se requiere un enfoque de control de la tuberculosis más agresivo que el actual [126].

Extrapolación del riesgo de infección a la prevalencia de la infección por grupos de edad

A menudo no se dispone de los resultados de las encuestas de prevalencia de la infección por grupos de edad, pero es importante conocer la proporción infectada de

cada segmento de la pirámide de edad de la población de un país. Utilizando los análisis de Cauthen y colaboradores y los datos de Europa, ten Dam calculó retrospectivamente la prevalencia de infección subyacente esperada, por grupos de edad, para 1990 en diferentes regiones del mundo (datos de Gerard ten Dam, facilitados amablemente por Mario C Raviglioni, OMS, comunicación escrita de mayo de 1993).

Por ejemplo, en Europa Occidental, una proporción elevada de la población de más de 60 años de edad sigue estando infectada (figura 43). Esto es debido a que estas cohortes nacieron en una época en que el riesgo de infección era muy elevado y a que han vivido un tiempo lo suficientemente largo como para haber tenido escasas probabilidades de escapar a la infección o, inversamente, tenido un alto riesgo de ser infectadas. Por el contrario, la generación más joven está prácticamente libre de infección tuberculosa, debido a que la probabilidad de haber sido infectada durante

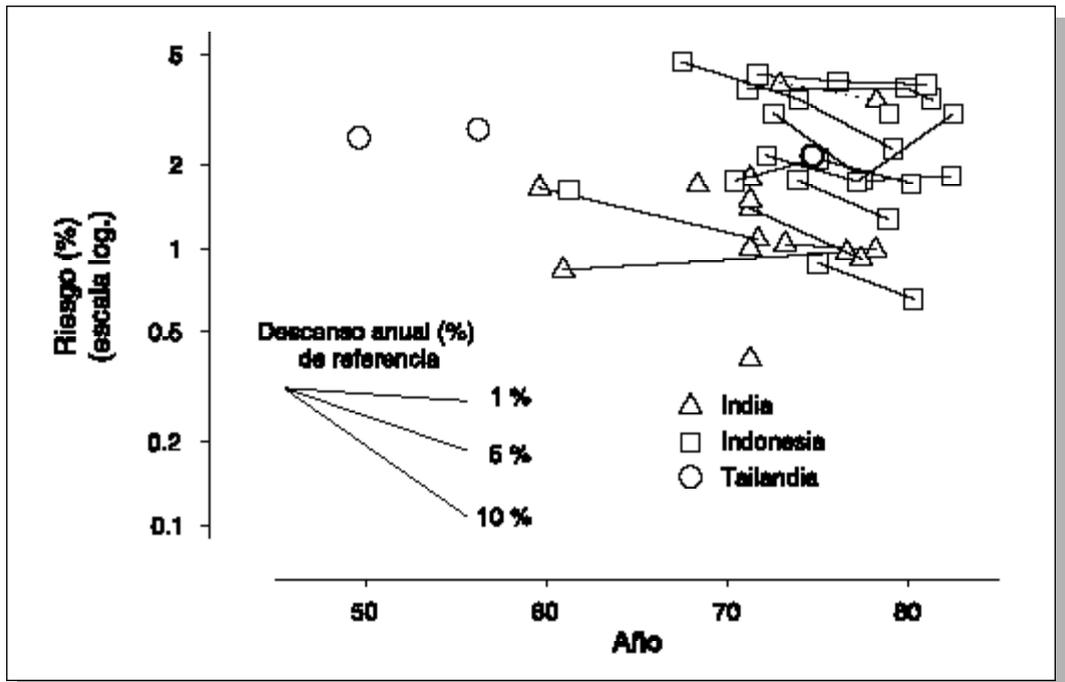


Figura 42. Tendencias del riesgo anual de infección en la Región Sudeste Asiática de la Organización Mundial de la Salud. Las líneas y símbolos negros indican las estimaciones y tendencias del riesgo para la población de todo el país o una gran parte de la población nacional; las líneas más claras y los símbolos blancos indican el riesgo para unidades subnacionales; las líneas enteras conectan las encuestas que representan estrictamente la misma población; las líneas discontinuas conectan las encuestas que representan aproximadamente la misma población. Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [120].

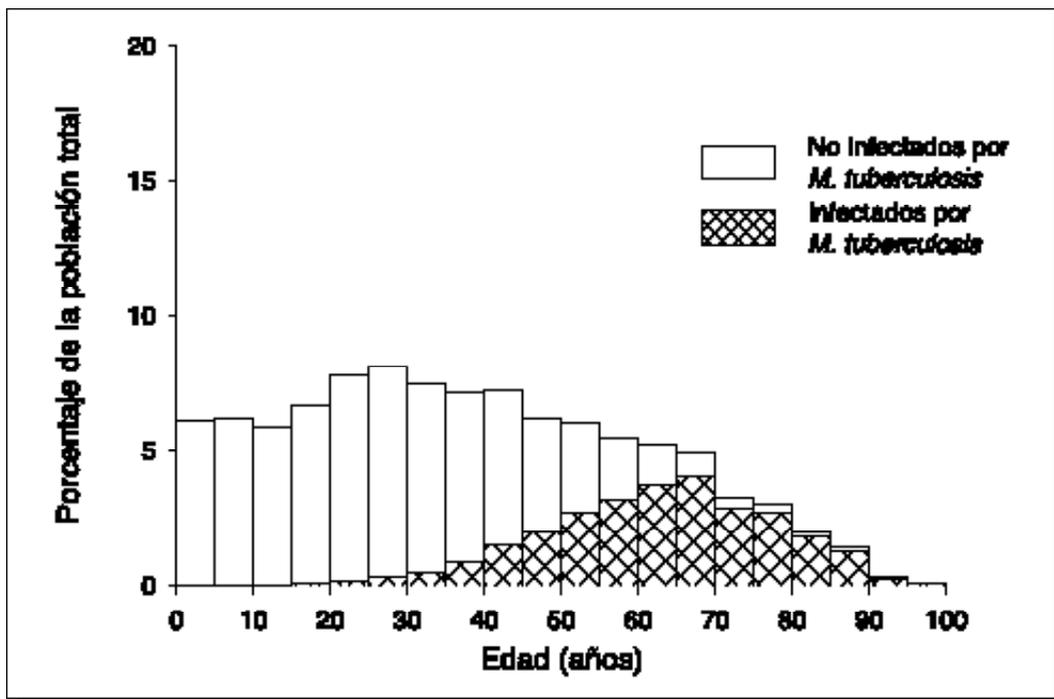


Figura 43. Estimación de la prevalencia específica, según la edad, de la infección tuberculosa en Europa Occidental en 1990. Datos amablemente proporcionados por HG ten Dam, 1990.

un año se ha hecho mínima. Con la tendencia actual del riesgo de infección, cada cohorte que muere es reemplazada por otra con un nivel más bajo de infección: el área achurada de la figura 43 se desplaza constantemente hacia la derecha en la abscisa del gráfico.

En África Subsahariana la situación es completamente diferente (figura 44). Primero, la distribución por edad de la población está fuertemente desplazada hacia los grupos jóvenes, con un 50%, aproximadamente, de población de menos 15 años. Según este modelo, por lo menos la mitad de la población de 15 a 49 años de edad está infectada con el bacilo tuberculoso. Si se considera la disminución lenta del riesgo de infección, e incluso, quizás, un aumento en algunos países, es improbable que esta situación cambie substancialmente en las próximas décadas.

En el Sudeste Asiático la distribución por edad de la población es semejante a la de África Subsahariana, pero con una proporción ligeramente inferior de la población en los grupos más jóvenes (figura 45). La proporción infectada en los grupos de 15 a 49 años de edad, el período económicamente más productivo de la

vida, es aquí superior a la de África Subsahariana. Cualquiera modificación de esta situación dependerá de la tendencia del riesgo de infección.

En todos estos análisis no se ha tomado en cuenta el papel que puede desempeñar el VIH en la dinámica de la transmisión de *M. tuberculosis*. Como lo demostrará la discusión sobre el incremento de la morbilidad en los países con alta incidencia y prevalencia de VIH, el riesgo y la prevalencia de la infección tuberculosa están probablemente aumentando en algunos países. Esto crea un círculo vicioso: un incremento de la prevalencia de la infección tuberculosa produce mayor cantidad de casos incidentes (y por ende de personas que transmiten la infección), lo cual lleva a un consiguiente aumento del riesgo de infección.. Esta situación se agrava aún más si ciertas personas infectadas con tuberculosis son o llegan a ser coinfectadas con VIH.

Sin embargo, la estimación de la prevalencia a partir del riesgo de infección realizada según este modelo debe ser interpretada con prudencia. Las estimaciones del riesgo de infección se hacían habitualmente a partir de encuestas en un solo grupo de edad y se ha asumido que el riesgo de infección es constante en todos los

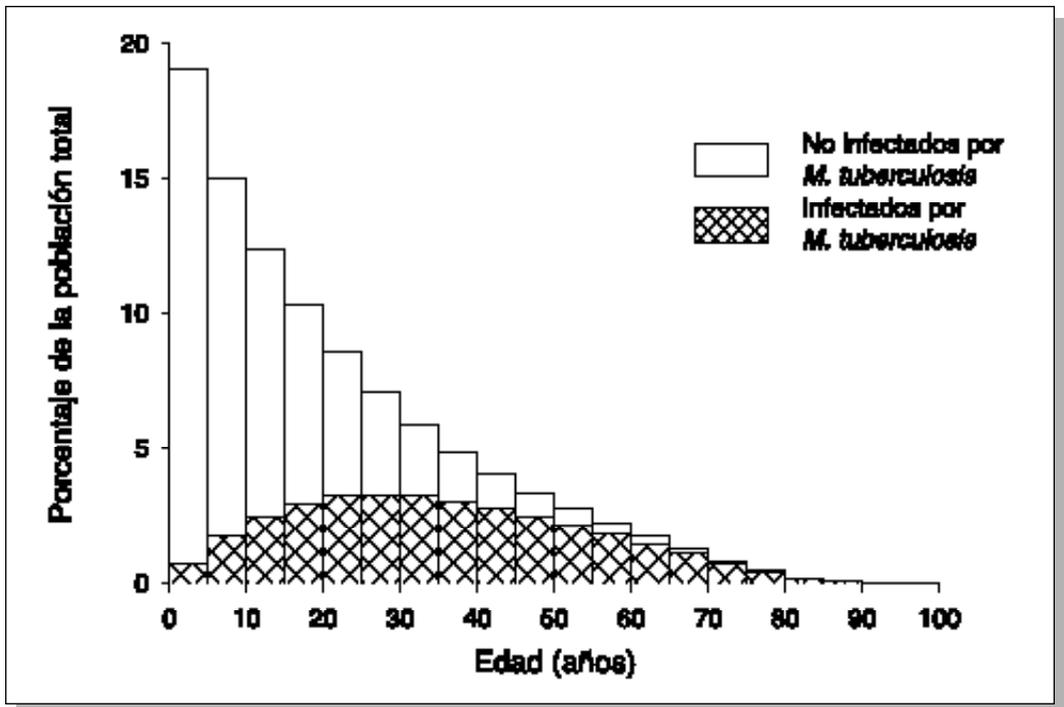


Figura 44. Estimación de la prevalencia específica, según la edad, de la infección tuberculosa en África subsahariana en 1990. Datos amablemente proporcionados por HG ten Dam, 1990.

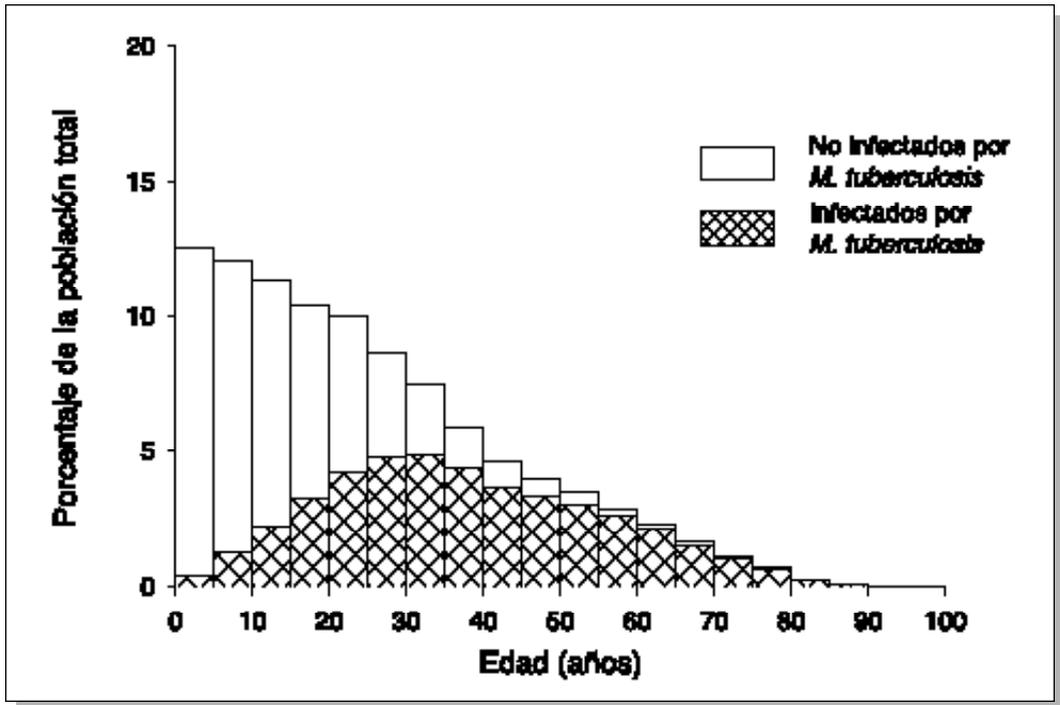


Figura 45. Estimación de la prevalencia específica, según la edad, de la infección tuberculosa en el Sudeste Asiático/Oceanía (excluyendo Australia y Nueva Zelanda) en 1990. Datos amablemente proporcionados por HG ten Dam, 1990.

grupos de edad. Esto no es siempre así, como lo ha demostrado Sutherland [12] y más recientemente Nagelkerke [127]. Si el riesgo de infección varía considerablemente según la edad, las extrapolaciones a partir de un solo grupo de edad pueden ser erróneas.

Las estimaciones disponibles sugieren que, globalmente, un tercio de la población del mundo está actualmente infectada con *M. tuberculosis*. Esta proporción bruta es muy similar en las diferentes regiones del mundo, pero los análisis por grupos de edad muestran diferencias importantes. En la mayoría de los países industrializados (como en Europa Occidental, por ejemplo), la infección tuberculosa se concentra en las edades más avanzadas, mientras que en América Latina, el Sudeste Asiático y África Subsahariana, los grupos de edad reproductivos y económicamente productivos constituyen el segmento más importante de la población infectada. Por otra parte, la rápida disminución del riesgo de infección va, probablemente, a acelerar la desaparición de la infección tuberculosa como problema de salud pública en los países industrializados, mientras que la disminución lenta y el probable aumento del

riesgo en algunas áreas del mundo va a tener como resultado una prevalencia de la infección permanentemente elevada en los adultos jóvenes.

Riesgo de infección y casos contagiosos

Es evidente que la tasa de transmisión del bacilo tuberculoso depende del número de fuentes de infección en una sociedad determinada. El número de transmisiones exitosas de los casos contagiosos a los individuos susceptibles en un período definido (habitualmente un año) en una época dada, determina el riesgo de infección en la comunidad en ese período. Styblo estimó que en la era prequimioterápica, una fuente de infección contagiaba un promedio de 20 personas durante el período de 2 años en el cual el caso permanecía contagioso antes que ocurra la muerte o la conversión bacteriológica espontánea [122]. Si además, se supone que, durante toda la vida, el riesgo de desarrollar una tuberculosis contagiosa después de una infección es de 5%, resulta que dos casos prevalentes corresponden a un caso nuevo por año, cada uno produciendo 10 transmisiones exitosas por año. Así, en una comunidad con 100 casos contagiosos prevalentes por 100 000 habitantes, ocurren 1 000 transmisiones en un año, es decir que el 1% de la población se infecta. Puesto que, en este modelo, la incidencia es la mitad de la prevalencia, un 1% de riesgo de infección corresponde a 50 casos incidentes contagiosos. [128].

Sin embargo, no se puede deducir necesariamente que la incidencia de la tuberculosis pueda extrapolarse con exactitud del conocimiento del riesgo actual de infección. El riesgo de infección está intrínsecamente vinculado a la duración de los casos de tuberculosis contagiosa no diagnosticados y no tratados, es decir al tiempo de contagiosidad de un caso en la comunidad. Este tiempo-persona de contagiosidad puede variar, excepto en ausencia de intervención en una población estandarizada y en presencia de un equilibrio epidemiológico. La duración de la contagiosidad, ligada a la incidencia de los nuevos casos contagiosos, se refleja en la prevalencia de tales casos (es decir, la prevalencia es función de la incidencia y de la duración). Tan pronto como se ejecuta una intervención eficaz, la duración de la contagiosidad se reduce, la transmisión decrece y la relación entre la prevalencia y la incidencia se altera.

Esto se demuestra en las figuras 46 y 47. En el primer ejemplo, la prevalencia puntual es el doble (24 casos) que la incidencia (12 casos) y el tiempo-persona de contagiosidad o prevalencia de período (la suma de los períodos de contagiosidad a la cual contribuye cada caso) en el año 3 es de 288 meses-persona. En el segundo ejemplo, el promedio de duración de la contagiosidad para cada caso es de sólo 6 meses y la prevalencia de período en el año 3 es de 72 meses-persona. Si en estos

ejemplos los casos son de tuberculosis contagiosa, la primera situación puede reflejar una ausencia de intervención, mientras que en la segunda las intervenciones han reducido el período de contagiosidad. A pesar que en ambos ejemplos la incidencia es la misma, el período de contagiosidad (representado como tiempo-persona de contagiosidad) en el caso con intervención es sólo de un cuarto de aquél sin intervención. Así, a pesar de una incidencia similar, el riesgo de infección de la comunidad es susceptible de ser considerablemente más bajo en caso de intervención. La relación entre los casos contagiosos y el riesgo de infección es determinado primordialmente por la duración de la contagiosidad, más bien que por la incidencia de casos.

Se hace necesaria una advertencia. El modelo descrito es una simplificación, puesto que se sugiere que la contagiosidad es constante en tiempo. Es improbable que esto sea así, ya que la contagiosidad puede aumentar en el tiempo (figura 48) [129] o la eliminación de bacilos puede ser irregular e intermitente.

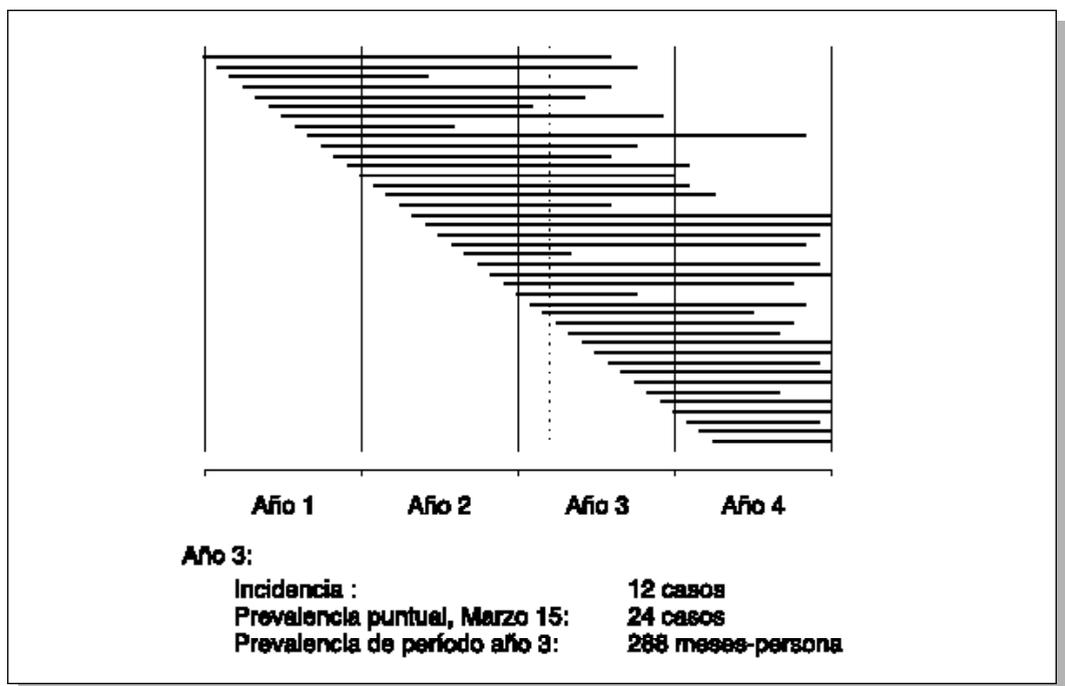


Figura 46. Presentación esquemática de la relación entre incidencia, prevalencia puntual y prevalencia de período. Esta figura ilustra una situación donde la prevalencia es el doble de la incidencia. Las líneas horizontales simbolizan cada caso nuevo y la duración de su contagiosidad. Las líneas verticales enteras simbolizan el comienzo y el fin de cada año calendario y la vertical de puntos representa el momento de una encuesta de prevalencia, el 15 de marzo, elegido arbitrariamente.

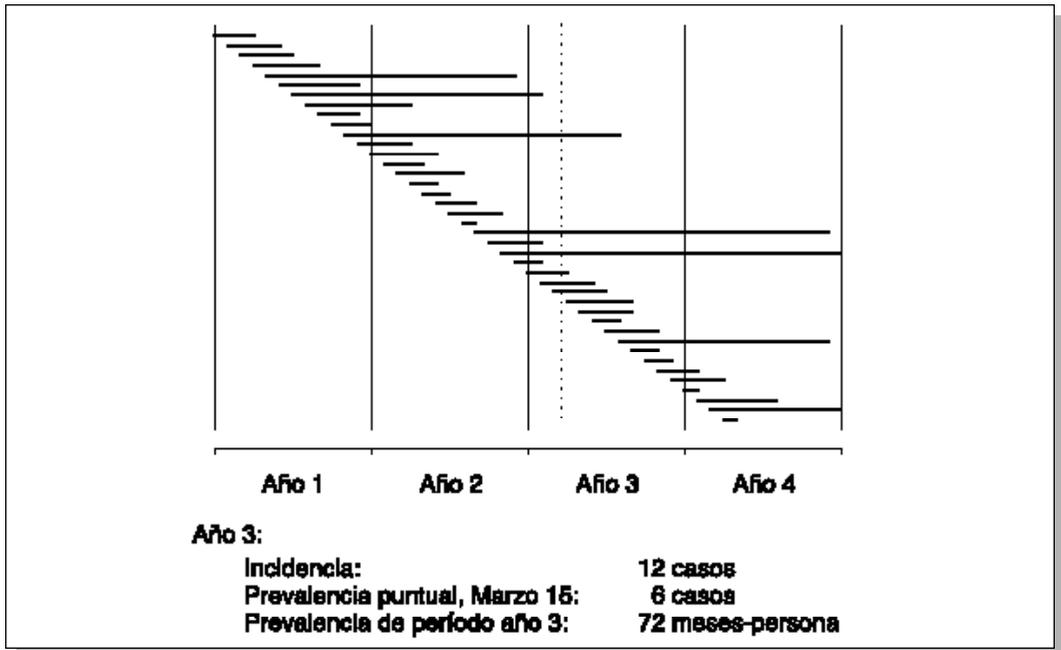


Figura 47. Presentación esquemática de la relación entre incidencia, prevalencia puntual y prevalencia de período. Esta figura ilustra una situación donde la prevalencia es la mitad de la incidencia. Las líneas horizontales simbolizan cada caso nuevo y la duración de su contagiosidad. Las líneas verticales enteras simbolizan el comienzo y el fin de cada año calendario y la vertical de puntos representa el momento de una encuesta de prevalencia, el 15 de marzo, elegido arbitrariamente.

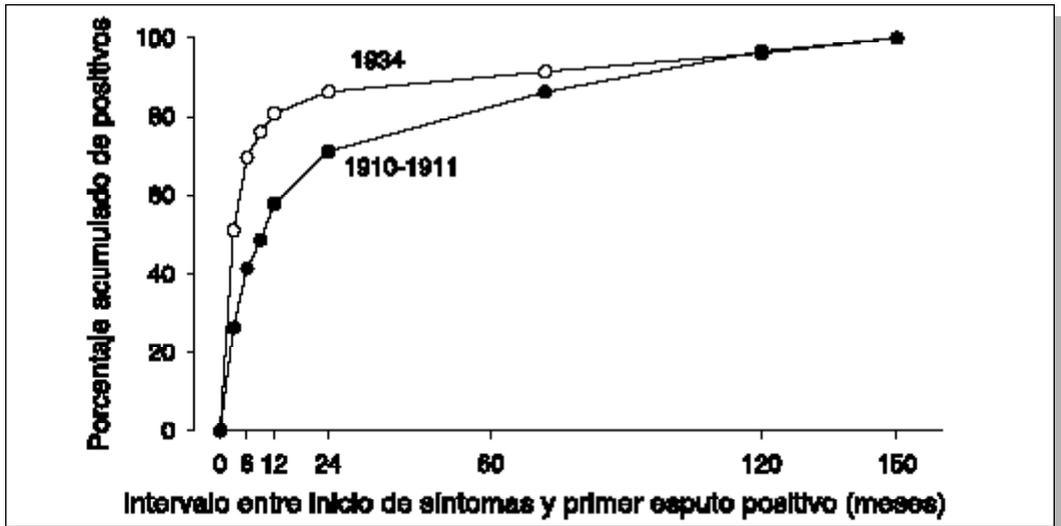


Figura 48. Porcentaje acumulado de casos con baciloscopia positiva, después de la aparición de los síntomas de tuberculosis pulmonar, posteriormente confirmada por baciloscopia positiva. Suecia, 1910-1911 y 1934 [129].

En los países donde el manejo de los casos es inadecuado, se puede argüir que el número de pacientes contagiosos (con baciloscopia positiva) puede permanecer esencialmente el mismo después de dos años, debido a que el impacto principal de una mala intervención reside en una reducción de la letalidad a expensas de mantener vivos a los casos contagiosos [130].

Por otra parte, el riesgo de tuberculosis consiguiente a una infección con *M. tuberculosis* puede variar en las diferentes poblaciones. Por ejemplo, está considerablemente aumentado en las personas con infección VIH, en comparación con los huéspedes inmunocompetentes (ver capítulo 3). Así, el balance epidemiológico que se observa generalmente entre el huésped y el bacilo no se mantiene en estas circunstancias en que cada caso de tuberculosis puede producir más de un caso nuevo contagioso en el segmento de la población infectado con VIH. Inversamente, en países donde las intervenciones cortan efectivamente la cadena de transmisión, el número de transmisiones causado por cada caso se verá reducido. Esto ha sido demostrado por EEUU antes que el VIH tuviera un impacto notable sobre la tuberculosis. Allí, la extrapolación indicaba que se requería una incidencia de más de 400 casos por 100 000 habitantes para dar un riesgo de infección de 1% [131].

CAPÍTULO 3

La tuberculosis-enfermedad

Epidemiología etiológica: factores de riesgo de presentar la enfermedad una vez ocurrida la infección

Para desarrollar una tuberculosis es necesaria la infección con el bacilo tuberculoso. No obstante, los bacilos son una causa necesaria de la tuberculosis, pero no suficiente.

El riesgo de infección es de naturaleza principalmente exógena, determinado por las características del caso que es fuente de infección, el medio ambiente y la duración de la exposición, mientras que, el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa, una vez ocurrida la infección, es de naturaleza principalmente endógena, determinado por la integridad del sistema inmunitario celular.

En la mayoría de los casos no se puede determinar por qué una persona en particular desarrolla o no desarrolla una tuberculosis después de haber sido infectada con el bacilo tuberculoso. Por otra parte, se ha identificado una multitud de factores que aumentan el riesgo de progresión de una infección subclínica con *M. tuberculosis* a la enfermedad tuberculosa [132]. En la figura 49 se resume una selección de estos factores. Algunos de ellos pueden tener un impacto considerable debido a que no sólo son factores potentes, sino que también pueden ser altamente prevalentes en la población general. Si bien otros factores pueden multiplicar en alto grado el riesgo, sólo son considerados como curiosidades médicas con escasa importancia para la salud pública, debido a que ocurren raramente. La importancia de un factor de riesgo para la salud pública está determinada tanto por la fuerza de la asociación como por su prevalencia en la población.

Tiempo transcurrido desde la infección

La asociación temporal entre la infección y la progresión a la enfermedad ha sido reconocida desde hace bastante tiempo [133]. Esta asociación es muy clara para

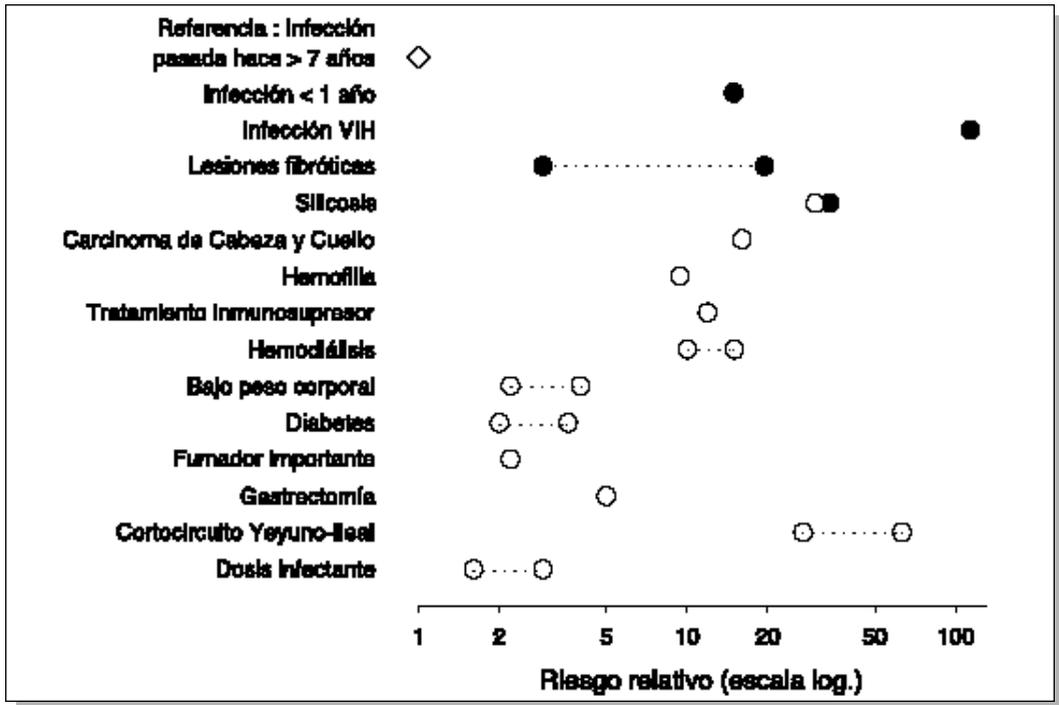


Figura 49. Factores de riesgo seleccionados para la enfermedad tuberculosa, una vez que ha ocurrido la infección. Los datos corresponden a la referencia [132] y a varias otras fuentes (ver texto). El rombo representa la referencia (infección ocurrida >7 años antes), los círculos negros son los riesgos relativos, (obtenidos de los estudios de poblaciones), los círculos blancos representan los coeficientes de correlación (odds ratios) (obtenidos de los estudios casos/control) y las líneas de puntos conectan los círculos que indican los valores extremos en diferentes estudios.

el desarrollo de la tuberculosis primaria (figura 50) y de la meningitis tuberculosa (figura 51). También se dispone de información sobre el riesgo de presentar una tuberculosis después de una infección, a partir de los estudios de quimioterapia preventiva efectuados en los contactos al interior del hogar. Ellos muestran claramente que el riesgo es elevado en los primeros años que siguen a la infección y que cae rápidamente, permaneciendo luego bajo pero mensurable durante un período prolongado (figura 52) [134]. La información proveniente de la observación de grupos con reacción tuberculínica positiva tratados con placebo, en estudios sobre la vacunación con BCG, indica también que la incidencia más alta de tuberculosis ocurre en los primeros años después de la infección y que enseguida cae rápidamente (figura 52) [135]. De los 140 casos observados en este grupo, en los 20 años de seguimiento del estudio sobre el BCG realizado por el British Medical Research Council, 64 (45,7%) desarrollaron una tuberculosis durante los primeros 2,5 años y

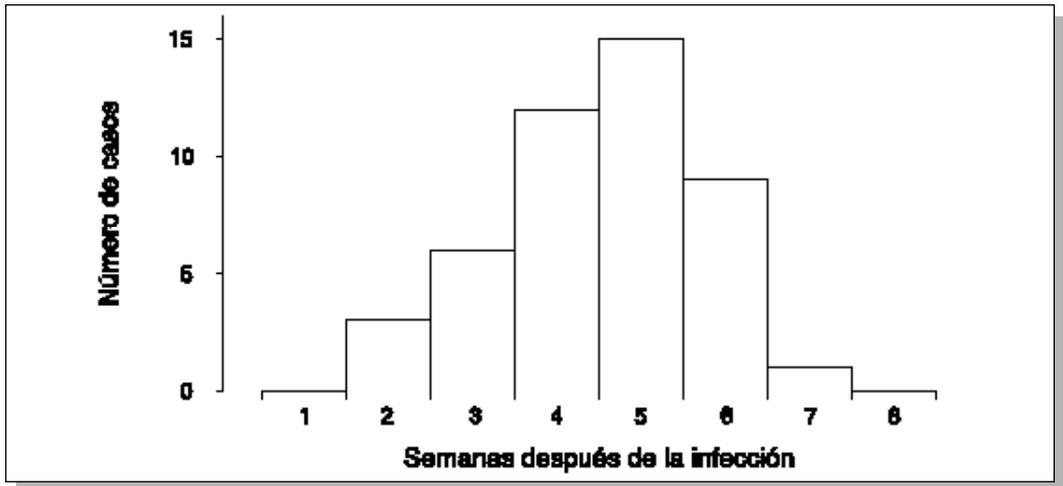


Figura 50. Aparición de las manifestaciones de tuberculosis primaria después de la infección. Figura reproducida con la autorización de Churchill Livingstone [133].

95 (67,9%) dentro de los 5 primeros años. Se debe hacer notar que en este estudio no se sabía en que momento la infección había sido realmente adquirida por los sujetos, antes de incorporarse al estudio.

La calidad de la información sobre la incidencia absoluta de la tuberculosis varía considerablemente en los diferentes estudios y en las diferentes épocas. Estas diferencias son atribuibles a las diferencias de la definición de caso de tuberculosis

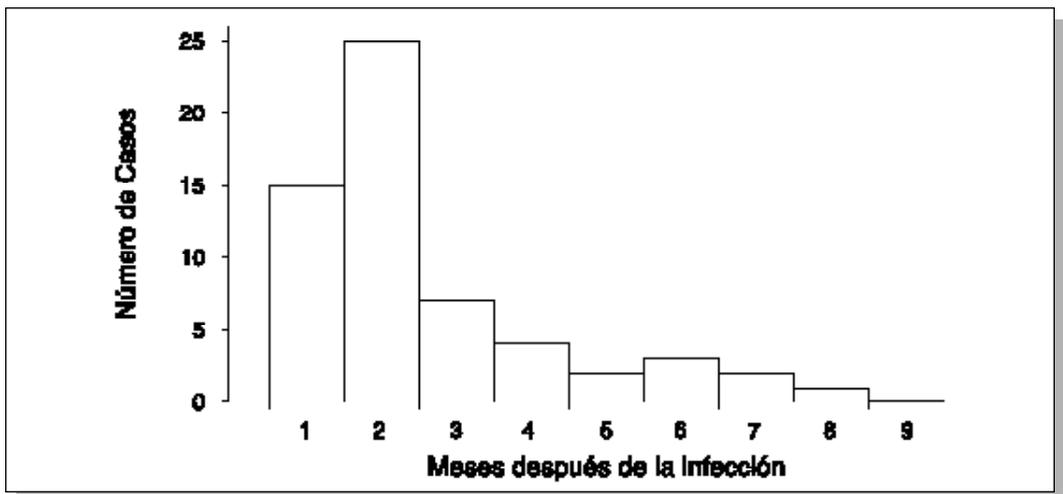


Figura 51. Aparición de las manifestaciones de meningitis tuberculosa después de la infección. Figura reproducida con la autorización de Churchill Livingstone [133].

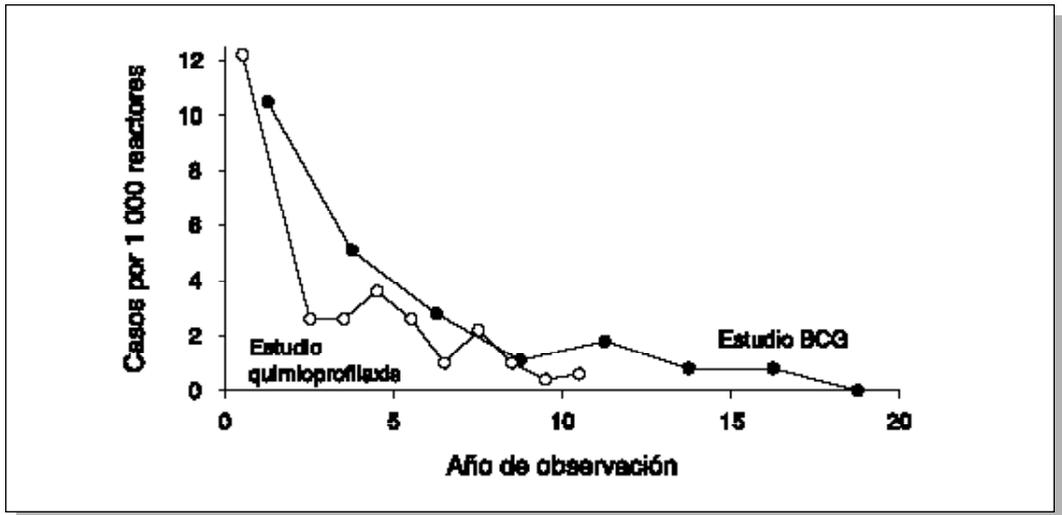


Figura 52. Incidencia de la tuberculosis en contactos al interior del hogar que reciben una quimioterapia preventiva con isoniacida, comparados con aquéllos que reciben placebo [134] y número de casos de tuberculosis en personas no vacunadas con reacción importante a la tuberculina, por intervalos de observación, en un estudio clínico controlado sobre la vacunación BCG en Gran Bretaña [135].

primaria, a las diferencias del tiempo transcurrido después de la infección, a las diferencias de edad de los pacientes en el momento de la evaluación y a otros factores. Una regla aproximativa comúnmente usada es que el riesgo de desarrollar una tuberculosis, durante toda la vida de un niño de baja edad, recientemente infectado es de 10% [136] y que este riesgo disminuye a la mitad en los primeros cinco años que siguen a la infección. Es importante aquí el concepto de “niño de baja edad” (1 a 3 años en este caso) pues, es evidente que mientras más corto es el tiempo que queda por vivir, menor será el riesgo cumulativo durante toda la vida. Con propósitos operativos, el término “tuberculosis primaria” ha sido propuesto para designar la enfermedad que se desarrolla durante los 5 primeros años que siguen a la infección [122, 137]. Aunque este umbral de 5 años pueda parecer algo arbitrario, se aproxima al tiempo requerido para obtener la mediana del riesgo cumulativo durante toda la vida de un niño.

El riesgo elevado de desarrollar la tuberculosis durante un período breve que sigue a la infección es debido muy probablemente a un efecto “filtro”: los sujetos que tienen menos defensas contra la progresión de la infección subclínica a la tuberculosis son los que con mayor probabilidad van a desarrollar la enfermedad inmediatamente después de la infección. Por el contrario, el hecho de no desarrollar

la enfermedad inmediatamente después de la infección, puede indicar mejores mecanismos de defensa.

El tiempo transcurrido desde el momento de la infección es probablemente uno de los más importantes factores de riesgo de la enfermedad tuberculosa. Es un factor potente puesto que una infección reciente tiene una probabilidad 10 veces mayor que una infección antigua, de producir una tuberculosis. Por otra parte, prácticamente, cada caso nuevo de tuberculosis contagiosa se acompaña de nuevas infecciones que pueden conducir a nuevos casos. La contribución de los casos de enfermedad resultantes de una infección reciente, a la morbilidad global de la tuberculosis en una comunidad va a variar, sin embargo, con el riesgo de infección de esa comunidad y con la prevalencia preexistente de infección tuberculosa. Aquí se hace necesaria una definición de infección reciente como riesgo de infección. Se refiere solamente al riesgo anual promedio de desarrollar una tuberculosis durante cada uno de los 5 años que siguen a la primoinfección, período mencionado más arriba en la definición de tuberculosis primaria, puesto que el riesgo acumulativo de enfermedad resultante de infecciones remotas (más de 5 años) puede hacerse considerable si el período de observación es suficientemente largo.

Infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Dentro de un programa de sustitución con metadona en la ciudad de Nueva York, se realizó un estudio prospectivo en sujetos drogadictos por vía endovenosa. Se evaluó la incidencia de la tuberculosis, prospectivamente, en los sujetos que eran inicialmente tuberculino-positivos [138]. De 49 personas tuberculino-positivas y seropositivas par el VIH, siete desarrollaron una tuberculosis en un período de observación de aproximadamente 2 años (7,9 por 100 años-persona). Sin embargo, el riesgo de desarrollar la enfermedad en las personas previamente infectadas puede ser considerablemente más alto, pues 13 de los 49 sujetos habían recibido quimioterapia preventiva y no se presentó ningún caso de enfermedad entre ellos. Este estudio ha demostrado que la infección con VIH constituye el factor de riesgo más poderoso conocido hasta aquí para la progresión de la infección preexistente con *M. tuberculosis* a la enfermedad tuberculosa [132]. En un estudio retrospectivo de cohorte en Zaire [139], el riesgo relativo de tuberculosis en mujeres seropositivas para el VIH era de 26, comparado con el de las mujeres seronegativas.

El riesgo de desarrollar la enfermedad en las personas previamente infectadas no es el mismo durante todo el curso de la infección con VIH. Un estudio en Florida, EEUU, realizado antes de que la definición del síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA) incluyera a la tuberculosis [140] y otro en la ciudad de Nueva York

[141], han arrojado alguna luz sobre la asociación temporal entre tuberculosis y la ocurrencia de otras enfermedades oportunistas. En el estudio de Florida [140], la tuberculosis se presentó más de un mes antes que otras enfermedades oportunistas en el 50% de los casos; en el 30% de los casos se presentó entre un mes antes y un mes después y en el 20% restante fue diagnosticada más de un mes después de la ocurrencia de otras enfermedades oportunistas (figura 53). De la misma manera, en Nueva York [141], la tuberculosis precedió a la otras enfermedades oportunistas con una mediana de 2 meses. La tuberculosis comenzó a presentarse con una frecuencia en aumento alrededor de 3 años antes que las otras enfermedades oportunistas; su frecuencia aumentaba con intervalos que disminuían formando una curva en forma de campana alrededor del momento del diagnóstico de otras enfermedades oportunistas. Esto es biológicamente plausible, porque la infección VIH tiende a inducir una inmunodeficiencia que se incrementa con el aumento de la duración de la infección, incrementando así la probabilidad de ruptura del equilibrio precario entre el bacilo tuberculoso y el sistema inmunitario celular del huésped.

El riesgo de tuberculosis en las personas infectadas con VIH está estrechamente relacionado con el número de linfocitos CD4+, como lo muestra un estudio prospectivo en personas infectadas con VIH y con reacciones de 5 mm o más a la prueba de tuberculina, en Italia (figura 54) [142].

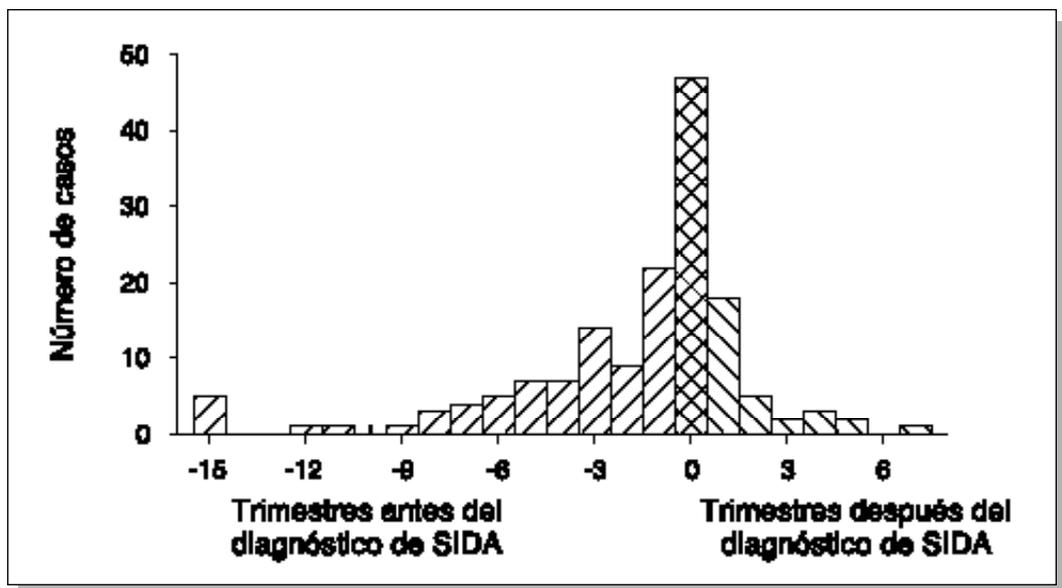


Figura 53. Asociación temporal entre tuberculosis y otras enfermedades oportunistas consideradas en la definición de SIDA, en Florida, EEUU. Figura reproducida con la autorización de la American Medical Association [140].

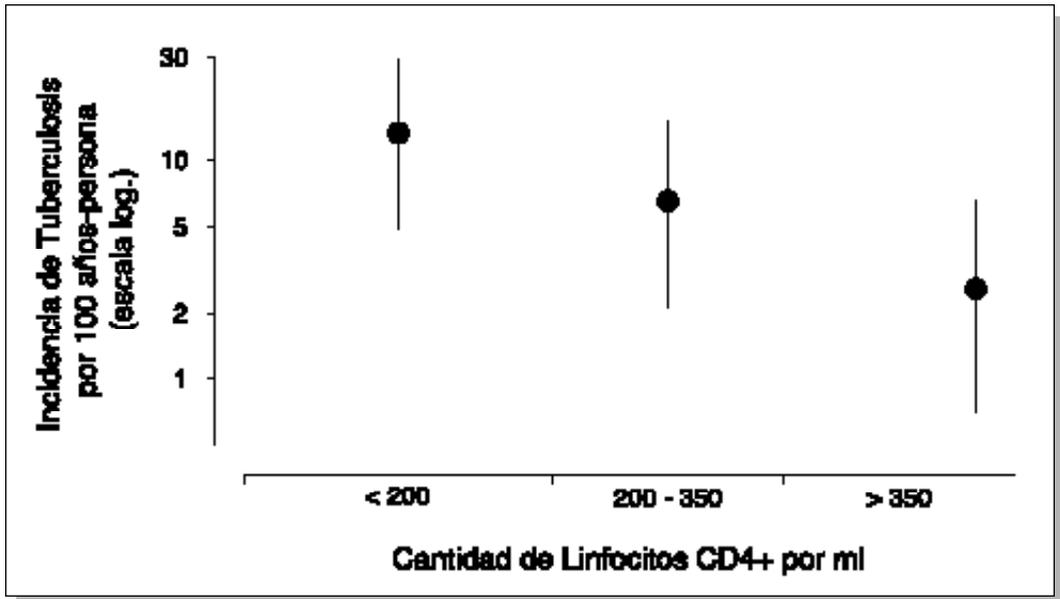


Figura 54. Riesgo de tuberculosis (número de casos por 100 años-persona) en sujetos infectados con el VIH, según el recuento de linfocitos CD4+ [142].

De Cock revisó la relación entre el grado de inmunodeficiencia y las manifestaciones de tuberculosis [143]. En un individuo infectado con VIH la tuberculosis se desarrolla relativamente pronto en el curso de la infección con VIH y la tuberculosis pulmonar es una de las manifestaciones más frecuentes. Con la progresión de la inmunodeficiencia, se observa la tuberculosis ganglionar y de las serosas (pleural, peritoneal, pericárdica) seguida de la meningitis tuberculosa. Con recuentos muy bajos de linfocitos CD4, la tuberculosis diseminada aparece comúnmente (figura 55). Esto es coherente con los estudios en modelos animales realizados por Lurie [144]. En conejos seleccionados por su susceptibilidad a la tuberculosis bovina se demostró que los animales más susceptibles tenían considerablemente menos probabilidades de formar cavidades, pero más probabilidades de presentar formas ganglionares o diseminadas de tuberculosis [145, 146].

El riesgo anual de progresión de una infección tuberculosa subclínica latente a una enfermedad tuberculosa es del orden de 5 a 15% si la infección con VIH se sobrepone a la infección tuberculosa [138, 139, 147, 148]. Debido a que las reacciones a la tuberculina entre 5 y 9 mm son menos probablemente atribuibles a la tuberculosis, el riesgo puede ser aun mayor en los sujetos doblemente infectados. Esto fue demostrado en otro estudio prospectivo en Italia (figura 56) [149].

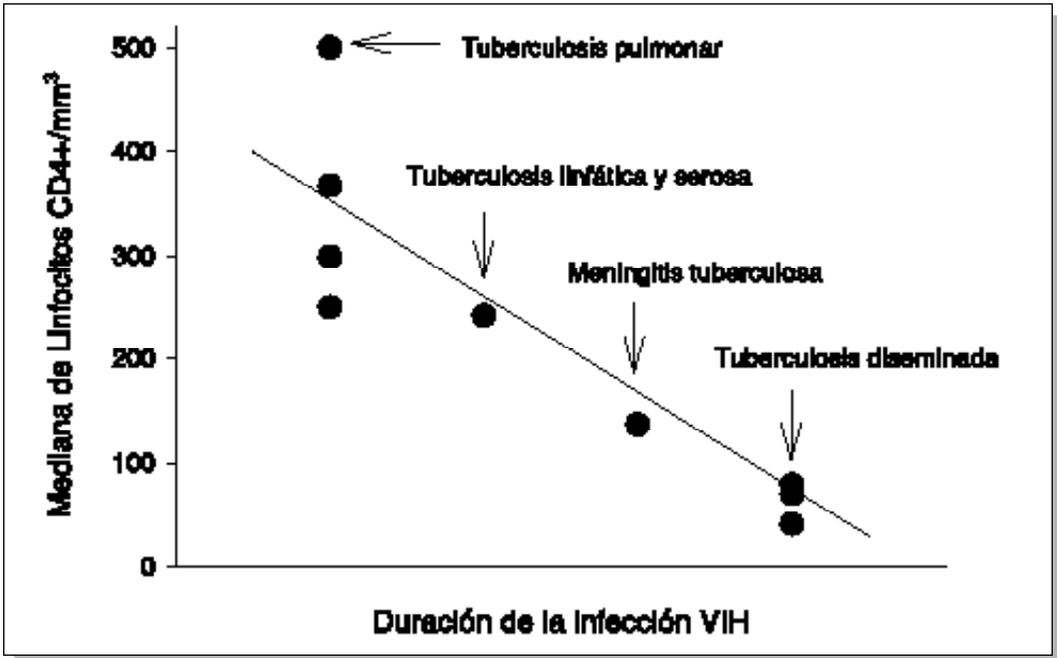


Figura 55. Evolución clínica e inmunopatológica de la tuberculosis asociada al virus de la inmunodeficiencia humana. Figura reproducida con la autorización de la American Medical Association [143].

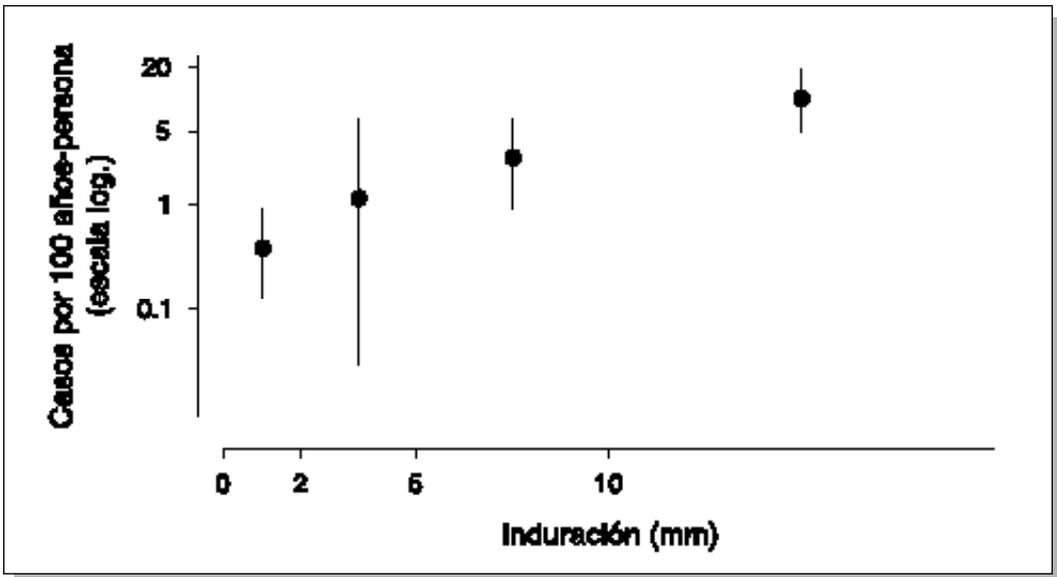


Figura 56. Riesgo de tuberculosis en sujetos infectados con el VIH, según el tamaño de la reacción a la tuberculina [149].

Así, la evaluación del riesgo de tuberculosis en los sujetos infectados con VIH depende, primero, de la certeza de la infección tuberculosa coexistente y enseguida, del nivel de inmunodeficiencia. Este riesgo es probablemente mucho mayor si la infección con VIH es seguida de una infección tuberculosa: en este caso, el huésped puede estar casi completamente carente de defensas contra el germen invasor. Es así como las diferencias individuales en cuanto al riesgo pueden ser enormes, como lo muestra la figura 57.

Tuberculosis curada espontáneamente con fibrosis residual

La tuberculosis puede curar espontáneamente sin tratamiento. Sin embargo, si no es tratada, la reaparición de la enfermedad es muy probable en una gran proporción de casos. Las personas que han tenido una tuberculosis que curó espontáneamente dejando una fibrosis residual (“lesiones fibróticas” es otro término usado comúnmente) tienen un riesgo elevado de desarrollar una tuberculosis nuevamente [150-152]. El seguimiento de 5 años en el estudio de quimioterapia preventiva de la Unión Internacional contra la Tuberculosis proporcionó datos para estimar la incidencia de tuberculosis en personas con lesiones fibróticas estables sugerentes de tuberculosis antigua curada [152]. Durante los 5 años de seguimiento, en el

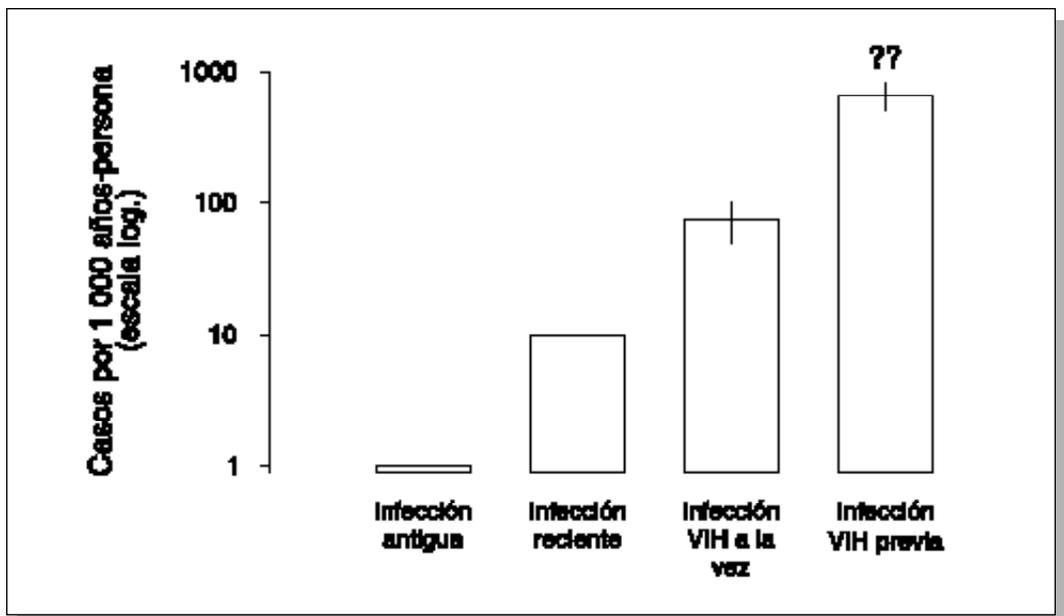


Figura 57. Ejemplo de riesgo de tuberculosis después de la infección con el bacilo tuberculoso en sujetos que presentan diferentes factores de riesgo.

grupo placebo, no tratados, se pudo estimar que la incidencia natural era de 2,9 por 1 000 años-persona. Esto es similar a lo obtenido por Falk y Fuchs [151], que estimaron una incidencia de 2 casos por 1 000 años-persona. Sin embargo, la incidencia variaba considerablemente (2,6, 4,0 y 13,6 por 1 000 años-persona) en tres estudios revisados por Edwards et al. [150].

El tamaño de las lesiones puestas en evidencia por la radiología, resultantes de la tuberculosis curada, es un determinante de riesgo importante para la reactivación [152]. Las personas con lesiones fibróticas de un diámetro de 2 cm o más tienen una probabilidad dos veces mayor de desarrollar una tuberculosis, comparadas con los pacientes con lesiones de menor tamaño.

Edad

Hay grandes diferencias en la incidencia de la tuberculosis según la edad. Teóricamente, estas disparidades pueden ser atribuidas a diferencias en el riesgo o la prevalencia de la infección, a diferencias en el riesgo de enfermedad una vez adquirida la infección o a ambas. La tendencia generalmente observada, a una incidencia más alta de la enfermedad con el aumento de la edad, puede ser parcialmente explicada por el aumento cumulativo de la prevalencia de la infección tuberculosa. Los adolescentes y los adultos jóvenes parecen ser particularmente susceptibles a la progresión de la infección latente hacia la enfermedad (figura 58) [136], mientras que los niños de alrededor de 10 años parecen ser menos susceptibles. Las variaciones según el estado de madurez no constituyen una explicación probable del incremento constante de las tasas de incidencia hasta la edad de 60 años. Sin embargo, hay índices que muestran que el riesgo de tuberculosis después de la infección aumenta más allá de los 60 años [153].

Un estudio de la aparición de diversas formas de tuberculosis extrapulmonar en EEUU [145], plantea de nuevo la interrogante sobre las diferencias de susceptibilidad en la manifestación en las diferentes edades, sexos y grupos étnico-raciales. En lo que respecta a la relación de la tuberculosis con la edad se vio, en un extremo, la disminución de la probabilidad de tuberculosis ganglionar con el aumento de la edad y en el otro, el aumento de la probabilidad de tuberculosis génito-urinaria con el aumento de la edad.

La tuberculosis ganglionar, especialmente la intratorácica es considerada generalmente como una expresión del aumento de sensibilidad debido a una inmunodeficiencia [141, 154] o de la relación entre el tiempo transcurrido desde la infección y factores de maduración. Inversamente, se cree que la tuberculosis génito-urinaria es a menudo el resultado de una reactivación de focos de tuberculosis

que habían permanecido latentes durante largos períodos [155]. La pleuresía tuberculosa prácticamente no existe en los niños de baja edad. La pleuresía tuberculosa es considerada generalmente como una reacción retardada de hipersensibilidad a antígenos de *M. tuberculosis* [156] que conducen con frecuencia al secuestro de los linfocitos T antígeno-reactivos en el espacio pleural [157]. Se puede concebir que la ausencia prácticamente total de pleuresía tuberculosa en los niños de baja edad sea atribuible a la sensibilidad más baja a la tuberculina en esa edad.

Factores genéticos

Un nuevo análisis de los datos de la encuesta Proplit, ajustando para varios factores interferentes (que potencialmente pueden influenciarse mutuamente), ha mostrado que la concordancia para el riesgo de tuberculosis es significativamente más alta en los gemelos homocigotos, comparada con la de los heterocigotos [158]. Este hallazgo indica que la susceptibilidad hereditaria es un factor de riesgo importante para la tuberculosis.

Existen numerosos otros factores genéticos discernibles que pueden afectar el riesgo de tuberculosis. Enseguida se resumen algunos de ellos.

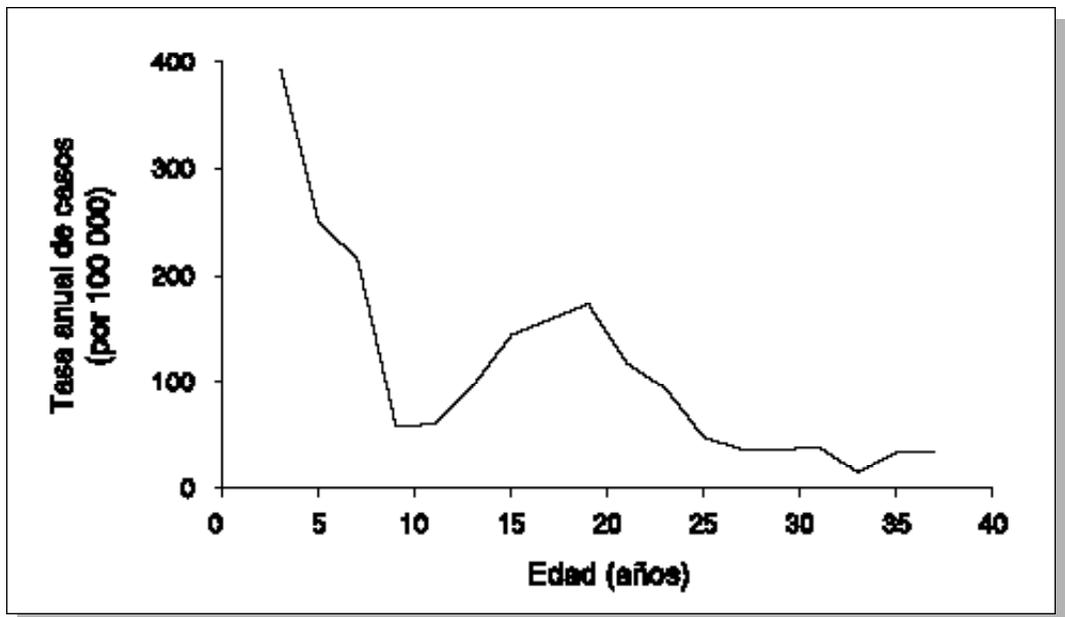


Figura 58. Incidencia de la tuberculosis en reactivos iniciales a la tuberculina, según la edad en la que la tuberculosis fue diagnosticada por primera vez. Figura reproducida con la autorización del American Journal of Epidemiology [136].

Sexo

Parece ser que existe una diferencia entre hombres y mujeres en lo que respecta a las tasas de incidencia de tuberculosis después de la infección. En el estudio sobre vacunación BCG de Puerto Rico, se constató que en los participantes tuberculino-positivos, la incidencia era 18% más elevada en las mujeres que en los hombres [136]. En el estudio nacional de Dinamarca [102], el riesgo de tuberculosis en las mujeres infectadas era también más alto que en los hombres infectados en el grupo de edad de 15 a 44 años, pero inferior en las mujeres que en los hombres más allá de los 44 años.

En un estudio de tuberculosis extrapulmonar en refugiados camboyanos en Tailandia, la tuberculosis ganglionar era igualmente frecuente en los niños de ambos sexos, pero mucho más frecuente en las mujeres adultas que en los hombres adultos (figura 59) [159], lo que sugiere que pueden existir factores genéticos y de maduración subyacentes que pueden influir en la expresión de la tuberculosis.

Se encontró una diferencia notable en la probabilidad de desarrollar tuberculosis extrapulmonar entre hombres y mujeres en el estudio sobre este tema en EEUU [145]. Entre todas las formas de tuberculosis extrapulmonar, sólo para la pleuresía tuberculosa la probabilidad de ocurrencia era igual entre hombres y mujeres (después

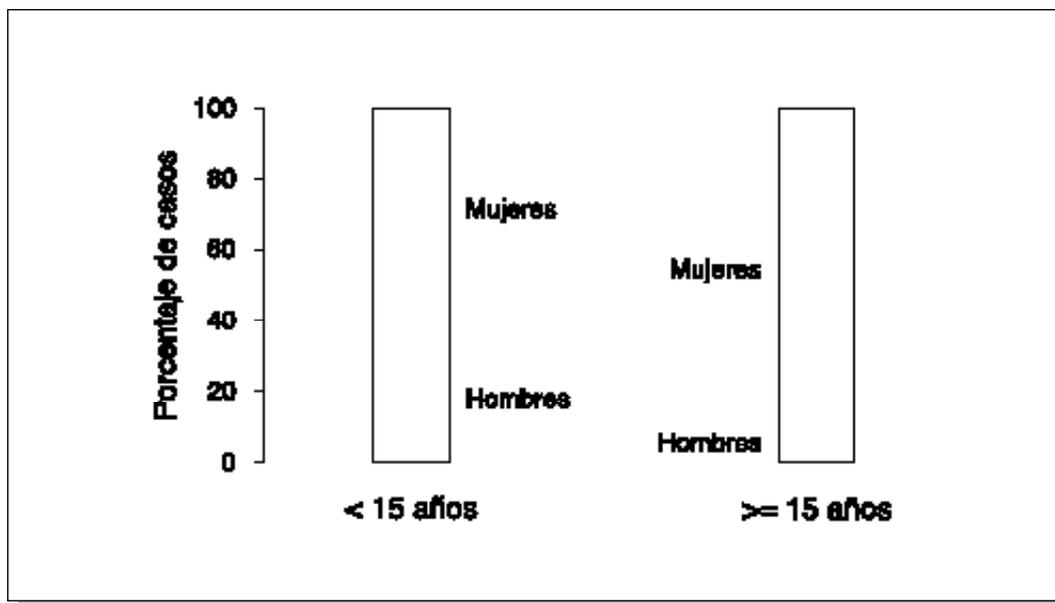


Figura 59. Tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos, según edad y sexo. En refugiados camboyanos, Tailandia 1981-1984 [159].

de ajuste por edad, etnia-raza y país de origen). Todas las otras formas extrapulmonares (ganglionar, osteoarticular, peritoneal, pericárdica, meníngea y formas raras) tenían más probabilidades de ocurrencia en las mujeres que en los hombres. La preponderancia de la tuberculosis ganglionar en las mujeres ha sido constatada en una amplia y detallada revisión [160]. El investigador constató que la preponderancia femenina era mayor en el grupo de edad de 20 a 24 años y considerablemente mayor en el grupo de 10 a 14 años. Estos datos sugieren que factores de maduración y hormonales pueden desempeñar un papel en el riesgo de tuberculosis y en sus manifestaciones.

Masa corporal

Hay evidencias de que la incidencia de la tuberculosis está estrechamente relacionada con la masa corporal de los sujetos [161]. Los datos provenientes del estudio en los reclutas de la Marina de EEUU [162, 163] y del estudio sobre BCG en Georgia/Alabama, en EEUU [164], sugieren que la incidencia de tuberculosis en las personas con peso corporal inferior al ideal es 2,2 a 4 veces mayor que en aquéllas con peso normal para su estatura. En estos estudios se hicieron ajustes según el estatus tuberculínico. En Noruega, Tverdal [165] estudió la relación entre el índice de masa corporal y la incidencia de la tuberculosis en 1,2 millones de personas mayores de 14 años seguidas por períodos de 8 a 19 años. La incidencia de tuberculosis pulmonar (pero no la de tuberculosis extrapulmonar) disminuía con el aumento del índice de masa corporal, según una tendencia groseramente lineal en la escala logarítmica. La incidencia ajustada por edad en el 17% de sujetos con el índice más bajo de masa corporal era 3,1 veces superior a aquélla del 12% de sujetos con el índice más alto de masa corporal y 2,5 mayor que la del grupo con índice de masa corporal situado en la mediana (que incluía al 22% de los sujetos seguidos). En la figura 60 [165], se muestra la incidencia de la infección tuberculosa según el índice de masa corporal en las personas de 30 a 49 años de edad, estratificadas por sexo.

Tipos HLA

Ha sido estudiado ampliamente el papel de los tipos HLA (Human Leucocyte Antigen) entre los rasgos genéticos considerados como factores de riesgo de la tuberculosis. Algunos estudios han mostrado que, la probabilidad de desarrollar una tuberculosis aumenta 1,5 a 3,5 veces entre los tipos HLA, A11-B15 y DR2 [166-168]. Sin embargo, los hallazgos en cuanto a la asociación entre la ocurrencia de tuberculosis y los tipos HLA no son coherentes. Hawkins et al. [169] no encontraron una asociación estadísticamente significativa en un amplio estudio en

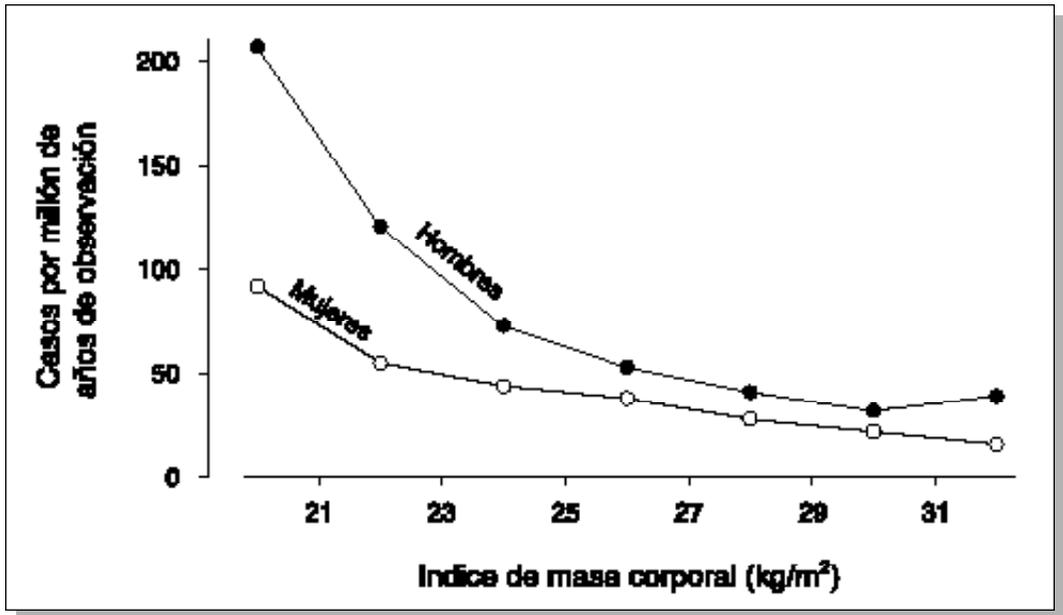


Figura 60. Incidencia de la tuberculosis contagiosa según el índice de masa corporal y el sexo, en adultos, Noruega [165].

sujetos chinos de Hong Kong (256 casos pulmonares y 100 controles sanos). Además, Hawkins et *al.* no encontraron tal asociación en un análisis de segmentación haplotípica en 93 descendientes y 38 parientes en 21 familias con múltiples casos de tuberculosis.

Grupos sanguíneos

En un estudio de Overfield y Klauber [170] sobre tuberculosis en pacientes esquimales, la tuberculosis se observaba con más probabilidad en los sujetos de los grupos AB o B que en aquéllos de los grupos O o A.

Hemofilia

En un brote de tuberculosis en un hospital pediátrico, los niños con hemofilia tenían más probabilidad de desarrollar la enfermedad que aquéllos con otras afecciones [171, 172]. De 16 niños con hemofilia expuestos, seis desarrollaron la tuberculosis, comparados con tres de 75 que tenían otras afecciones. Si se excluyen dos niños con infección VIH, el riesgo relativo es de 7,1. La incidencia observada en los hemofílicos expuestos era similar a la de los niños que recibían una quimioterapia citotóxica por leucemia u otros cánceres (10 de 21 expuestos).

Poblaciones vírgenes

Hay índices que muestran que el riesgo de desarrollar la enfermedad después de la infección puede ser considerablemente más alto en las poblaciones que no han estado previamente en contacto con la tuberculosis [173, 174].

Otros factores genéticos

Es evidente que los factores genéticos desempeñan un papel en la susceptibilidad para pasar de la infección a la enfermedad tuberculosa. Se ha constatado también que algunos factores mal definidos pueden afectar la expresión clínica de la tuberculosis. Esto se puede ilustrar con el ejemplo de una familia en la que sus miembros tienen una tendencia particular a presentar una forma rara de tuberculosis cutánea, el *lupus vulgaris* y prácticamente ninguna otra forma de la enfermedad (figura 61) [175]. Se ha postulado que la resistencia natural a la progresión hacia la enfermedad después de la infección es influenciada por el gen *nramp1* (natural-resistance-associated macrophage protein 1), como ha sido demostrado en un estudio casos-control sobre la tuberculosis en Gambia, Africa Occidental [176]. Sin embargo, los resultados de este estudio han sido criticados debido a la falta de ajuste, ya sea por infección tuberculosa preexistente o por la presencia probablemente ubicua de

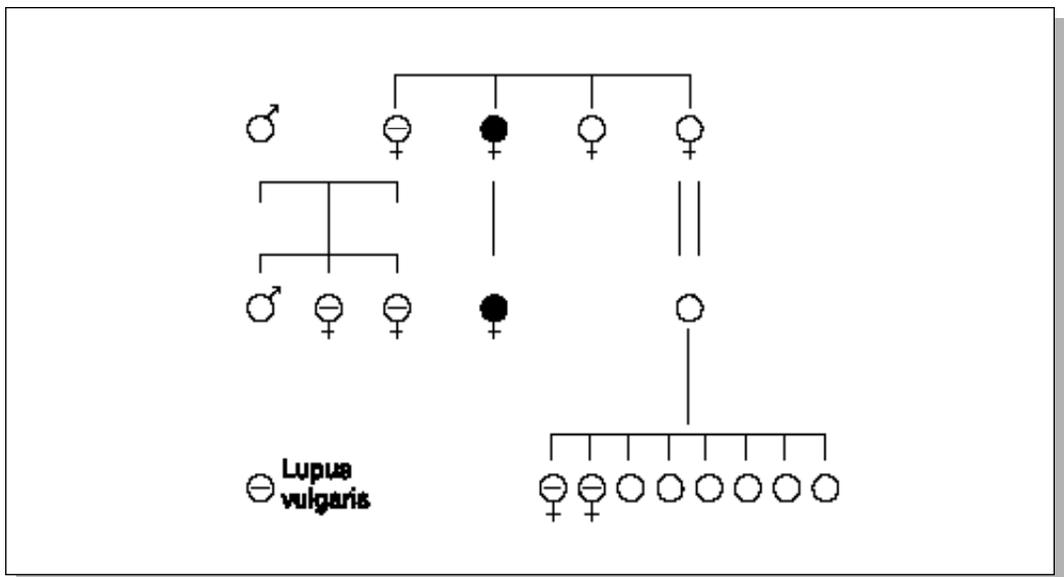


Figura 61. Exceso de frecuencia de lupus vulgaris en una familia. Los símbolos negros indican la muerte por tuberculosis, la doble línea vertical indica una descendencia no especificada y los círculos blancos indican los sujetos de sexo no especificado. Figura reproducida con la autorización de la Springer-Verlag GmbH [175].

micobacterias ambientales en el país donde se realizó el estudio [177]. Por otra parte, ciertas experiencias en animales sugieren que las defensas determinadas por *nramp1* están subordinadas a otras defensas contra la tuberculosis [178].

Se ha argüido que los negros norteamericanos podrían ser más susceptibles que los blancos para desarrollar una tuberculosis después de la infección [179, 180], pero esto ha sido puesto en duda [181, 182]. Las diferencias en la frecuencia de la enfermedad en las distintas razas parece ser debida principalmente a las diferencias en la incidencia y la prevalencia de la infección. El seguimiento de un gran número de participantes a un estudio controlado de vacunación en Puerto Rico no reveló diferencias importantes en la incidencia de la tuberculosis entre negros y blancos reactivos a la tuberculina [97, 136]. En un estudio de seguimiento de reclutas de la Marina de EEUU tuberculino-positivos, las tasas de incidencia eran también similares entre negros y blancos. Sin embargo, se observó una incidencia mucho más alta en los asiáticos (casi todos provenientes de Filipinas) que en los negros o blancos [183]. Las disparidades entre negros y blancos en lo que respecta a la incidencia de la enfermedad después de la infección, en EEUU, son de escasa importancia. Las desigualdades observadas entre negros y blancos en lo que respecta a la disminución a largo plazo de la incidencia de la tuberculosis en los adultos, parecen ser el reflejo de las disparidades en las tasas de disminución del riesgo de infección.

Sin embargo, en el estudio sobre la tuberculosis extrapulmonar en EEUU se observaron considerables diferencias entre los grupos étnico- raciales con respecto a la probabilidad de tuberculosis extrapulmonar en una localización determinada [145]. Por ejemplo, la probabilidad de los pacientes negros con tuberculosis de presentar una forma genito-urinaria era sólo la mitad de la de los blancos no hispánicos, pero era el doble para las formas miliares. Los Indios americanos con tuberculosis tenían la misma probabilidad que los blancos no hispánicos para desarrollar una tuberculosis ganglionar, pero la probabilidad era 11 veces mayor para la tuberculosis peritoneal. Estas diferencias, en gran parte, no tienen explicación, pero sugieren que pueden existir factores genéticos o medioambientales subyacentes que determinan la localización de la enfermedad.

Factores medioambientales

Abuso de sustancias

Tabaquismo

Dos estudios realizados en Inglaterra analizaron la relación entre el hecho de fumar cigarrillos y el riesgo de tuberculosis [184, 185]. Estos estudios de casos-

control ponen en evidencia que las probabilidades de presentar una tuberculosis aumentan con el número de cigarrillos fumados (figura 62) [185].

Un estudio en Shanghai, mostró que la incidencia de tuberculosis era más elevada en los fumadores que en lo no fumadores [186]. El efecto permanece después de ajustes por edad, sexo, tipo de trabajo, antecedentes de contactos y la superficie de la vivienda.

Abuso de alcohol

Los clínicos señalan con frecuencia una asociación entre el consumo de alcohol y la incidencia de la tuberculosis. No obstante, no hay evidencias epidemiológicas concluyentes de esta relación causal. En la relación que se ha postulado hay una confusión con factores medioambientales (por lo menos en los países industrializados) que contribuyen a un aumento de la transmisión y por consecuencia de la infección con *M. tuberculosis*.

Sin embargo, debido a que los mecanismos inmunitarios que son afectados por el alcohol son también aquéllos que son esenciales para la resistencia a la tuberculosis [187], el consumo de alcohol puede, en realidad, aumentar el riesgo de tuberculosis.

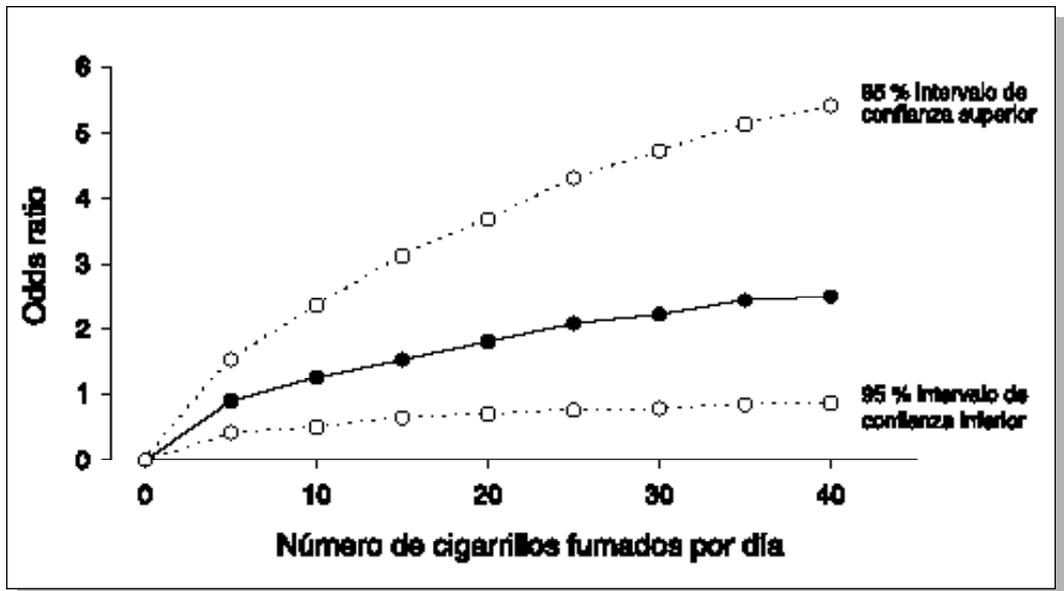


Figura 62. Riesgo relativo de tuberculosis en hombres fumadores de 30 años y más, según el número de cigarrillos fumados por día, Gran Bretaña. Figura reproducida con la autorización del BMJ Publishing Group [185].

Drogadicción por vía endovenosa

Reichman y colaboradores postularon (2 años antes del descubrimiento del SIDA) un riesgo de enfermedad tuberculosa, consecutiva a una infección, más elevado en los drogadictos por vía endovenosa, en comparación con los no drogadictos [188]. Su razonamiento se basaba en el hecho que la proporción de reactores a la tuberculina no era diferente en los sujetos incluidos en un programa de terapia sustitutiva con metadona, comparada con la población general, mientras que la incidencia de la enfermedad era más elevada en los drogadictos.

Nutrición

Malnutrición

El efecto adverso de la malnutrición sobre el sistema inmunitario es una noción generalmente aceptada. En Alemania, la mortalidad por tuberculosis aumentó rápidamente durante la Primera Guerra Mundial, disminuyó enseguida y volvió a aumentar durante el período de inflación monetaria que se acompañó de severas restricciones alimentarias en los años 1922-1923 [189]. Este segundo pico fue atribuido a la tuberculosis asociada a la malnutrición. En Holanda, la mortalidad por tuberculosis aumentó al comienzo de la Segunda Guerra Mundial y el aumento se acentuó cuando el embargo alimentario de Alemania provocó una caída brutal de la disponibilidad de calorías [189]. Suiza no participó en la Segunda Guerra Mundial, sin embargo, tuvo que recurrir al racionamiento alimentario; el aumento de la mortalidad por tuberculosis fue menor que el de Alemania y Holanda, pero de todas maneras fue notorio [189].

Régimen alimentario

El régimen vegetariano ha sido señalado como un factor de riesgo para la tuberculosis en un estudio casos-control [190] en el que se constató una tendencia al aumento del riesgo con la disminución del consumo de carnes y pescados. La más alta probabilidad se encontró en los lactovegetarianos. En este contexto se ha considerado que el suplemento de vitamina D puede ser de alta importancia, en especial en las personas con escasa exposición a la luz solar [191]. Se ha demostrado que el metabolito activo de la vitamina D, hidroxivitamina D₃-1,25, promueve la maduración y activación de los monocitos y macrófagos humanos y su acción inhibitoria sobre los bacilos tuberculosos virulentos en los macrófagos humanos [192]. Se ha planteado la hipótesis que algunas de las características de la tuberculosis observadas en los inmigrantes al Reino Unido (especialmente la frecuencia de las formas no respiratorias) podrían parcialmente estar en relación con la

deficiencia en vitamina D [193]. Sin embargo, la presencia de un gran número de efectos interferentes impide una conclusión decisiva.

Otras afecciones

Silicosis

Se ha constatado a menudo que la tuberculosis es frecuente en los mineros y en las personas con silicosis [194]. Paul ha estimado que la incidencia de tuberculosis en los mineros con silicosis es 26 veces más elevada que en los mineros sin silicosis [195]. Westerholm et al. publicaron los resultados de un estudio de tuberculosis del registro nacional de neumoconiosis de Suecia que puso en evidencia que la probabilidad de tuberculosis en los pacientes con silicosis era 30 veces superior a la de los sujetos control [196]. En un estudio de seguimiento a largo plazo, en los mineros del oro de Africa del Sur, el riesgo relativo de tuberculosis era de 2,8 para los hombres con silicosis, comparado con el de los hombres sin silicosis [197]. Sólo el 55% de los sujetos con las formas más graves de silicosis no presentaban tuberculosis después de 7 años de seguimiento, lo que representa un riesgo anual promedio de 6,3% (figura 63) [197].

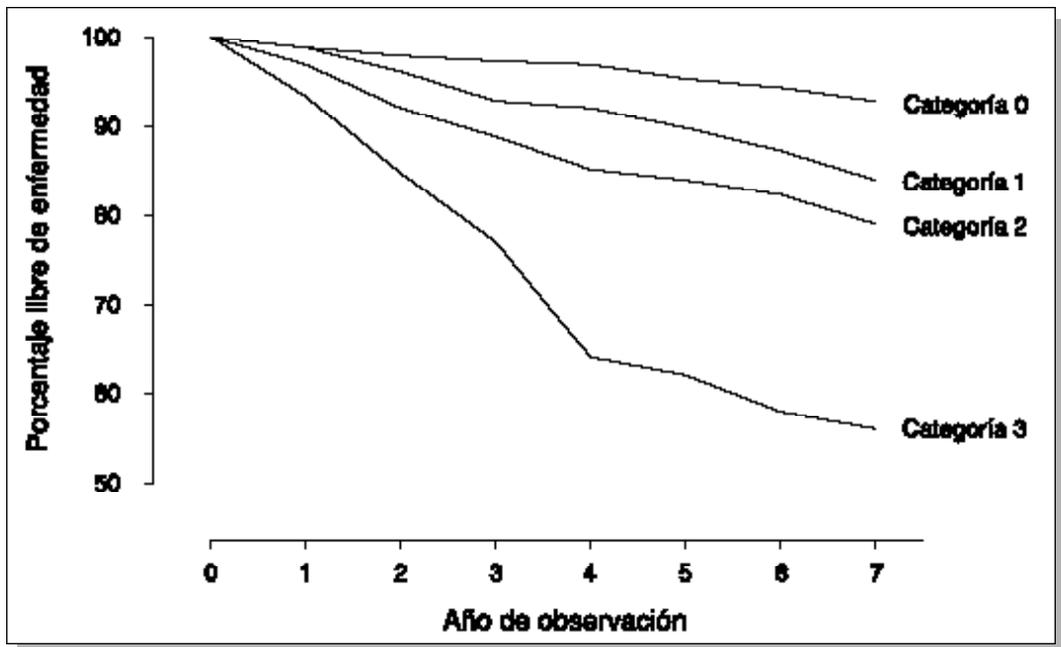


Figura 63. Porcentaje de sujetos con silicosis y que permanecen sin tuberculosis, en mineros del oro en Africa del Sur, según la gravedad de la silicosis. Figura reproducida con la autorización de la American Thoracic Society/American Lung Association [197].

Un estudio detallado de los factores de riesgo en los mineros del oro en Africa del Sur mostró también la importancia del tipo preciso de trabajo de los mineros [198]: la perforación, por ejemplo, estaba relacionada con un riesgo de tuberculosis más de dos veces mayor que las actividades menos expuestas al polvo.

Diabetes mellitus

La noción de una asociación entre la diabetes mellitus y la tuberculosis es muy antigua y corriente, si bien que por mucho tiempo se ha considerado que no es una simple coincidencia. Sin embargo, existen muy escasos estudios que permitan una evaluación cuantitativa de la incidencia de la tuberculosis en los diabéticos en comparación con sujetos control adecuados. En un amplio estudio en Filadelfia, a mediados de los años 40, la incidencia era de 8,4% en los diabéticos, comparada con 4,3% en empleados de la industria no diabéticos [199]. En Suecia, Silwer y Oscarsson [200, 201] constataron una tuberculosis pulmonar en el 3,6% de sus enfermos diabéticos, comparado con 0,88% en un grupo control de la población general. Después de un ajuste por edad y sexo, el riesgo relativo fue estimado en 3,6. Opsahl et al. encontraron que la tuberculosis en los diabéticos era más de tres veces superior a la de la población general [202]. Aun si estos estudios padecen de una falta de ajuste para la infección tuberculosa, no se puede excluir que la infección tuberculosa sea más frecuente en los diabéticos que en los no diabéticos.

No obstante, como los estudios más importantes son basados en la población, este sesgo potencial podría no ser tan grave como para invalidar los resultados. Por otra parte, debe notarse que la diabetes está correlacionada positivamente con un índice creciente de masa corporal, mientras que el riesgo de tuberculosis está correlacionado negativamente [162, 165, 203], lo que puede conducir a una potencial subestimación del riesgo de tuberculosis en los diabéticos en ausencia de ajuste por el peso corporal.

Cáncer

Se sabe que los linfomas malignos se asocian con una morbilidad elevada de tuberculosis [204]. Se ha constatado que la tuberculosis es común en los pacientes con cáncer pulmonar y con linfosarcoma (término utilizado en ese entonces), así como con sarcoma de células reticuladas [205]. Feld et al. investigaron la ocurrencia de tuberculosis en una serie de pacientes con enfermedades cancerosas y encontraron una frecuencia sorprendentemente elevada en pacientes con carcinoma de la cabeza y del cuello [206]. La ocurrencia de 10 casos de tuberculosis en 1 366 (7 casos por 1 000) pacientes con carcinoma de células escamosas de la cabeza y del cuello sugiere un riesgo relativo del orden de 16, comparado con una incidencia anual de 45 por 100 000 habitantes de la población general de edad similar (45 a 65 años). Los

casos de tuberculosis fueron constatados desde el momento del diagnóstico del cáncer primario, pero no se determinó la duración del seguimiento. Sin embargo, la tuberculosis se observaba con mucho menos frecuencia en pacientes con otro tipo de cánceres, lo que da un cierto grado de seguridad, gracias a la especificidad de los efectos, es decir, que la asociación constatada no es una resultante falsa del sesgo propio a los estudios realizados en medio hospitalario.

Insuficiencia renal

Se ha demostrado en forma concordante que los pacientes en estado final de insuficiencia renal y aquéllos en hemodiálisis tienen un riesgo incrementado de tuberculosis [207-212]. Se estima que en tales pacientes la incidencia de tuberculosis es 10 a 15 veces mayor que en la población general.

Sarampión

Se ha observado que el sarampión reduce la reactividad a la prueba cutánea de tuberculina [213, 214]. Existe la opinión comúnmente compartida de que el sarampión aumenta el riesgo de tuberculosis. Sin embargo, una revisión crítica de los datos disponibles sugiere que hay escasas evidencias que apoyan esta hipótesis [215].

Gastrectomía

La gastrectomía ha sido asociada a una alta morbilidad tuberculosa [216]. Numerosos estudios muestran una mayor incidencia de tuberculosis en los pacientes gastrectomizados que en población general, pero un defecto importante de esos estudios es la falta de un grupo control adecuado. Thorn et al. superaron parcialmente este defecto en un estudio que mostró que los pacientes de sexo masculino gastrectomizados tenían una incidencia de tuberculosis cinco veces mayor que la de los hombres de la misma edad y de la misma área [217]. No obstante, no queda claro si la gastrectomía es ella misma un factor de riesgo o si se asocia secundariamente a otros factores de riesgo como un alejamiento del peso corporal ideal. En el estudio de Thorn et al., por ejemplo, se observó que los pacientes gastrectomizados que tenían un peso corporal correspondiente a menos del 85% del peso ideal tenían 14 veces más probabilidades de desarrollar una tuberculosis que los que presentaban un peso normal [217].

Cortocircuito yeyuno-ileal

Limitados datos disponibles sugieren que una operación de cortocircuito yeyuno-ileal como tratamiento de la obesidad, podría ser un factor de riesgo de tuberculosis [218]. Aunque se ha informado una incidencia y prevalencia sorprendentemente elevada en tales pacientes [219, 220], el número total de casos informados es escaso.

Tratamiento con corticoesteroides

La importancia relativa del tratamiento con esteroides como factor de riesgo de la tuberculosis ha sido objeto de controversia. Lurie demostró en varios experimentos que los glucocorticoides a altas dosis reducían la resistencia a la infección tuberculosa en conejos [221]. En una revisión de informes sobre la tuberculosis como complicación de la terapia esteroidea, Horne concluyó que el riesgo era bajo [222]. De manera similar, Haanaes y Bergmann, en un amplio estudio sobre tuberculosis en Noruega, concluyeron que el riesgo de reactivación permanecía bajo durante períodos prolongados de terapia con 10 mg o menos de corticoesteroides o con dosis más altas por cortos períodos [223]. Schatz et al. no encontraron tuberculosis en sus pacientes tratados con esteroides por vía sistémica [224]. Smyllie y Connolly estudiaron en forma prospectiva 555 pacientes hospitalizados que recibían corticoesteroides comparados con 499 que no recibían [225]. La evaluación, después de un seguimiento de 1,5 a 7 años, reveló sólo un caso de tuberculosis en el grupo con corticoesteroides y dos casos en el grupo control. Sin embargo, a la luz de resultados evidentes de laboratorio [221, 226] y de informes de casos individuales que indican que altas dosis de esteroides pueden afectar adversamente la aparición de la tuberculosis [227, 228], el tratamiento con corticoesteroides es considerado generalmente como un factor de riesgo que necesita medidas preventivas [229].

Embarazo

El papel del embarazo en el desarrollo de la tuberculosis ha sido objeto de un amplio debate [230]. En su estudio, Snider llegó a la conclusión que no hay evidencias sólidas que el embarazo tenga consecuencias adversas sobre la tuberculosis [230]. Sin embargo, existen evidencias de que el riesgo de progresión hacia la tuberculosis puede aumentar en el período postparto [231]. De un total de 65 casos de tuberculosis constatados entre el comienzo del embarazo y el 6° mes de postparto, 37 se desarrollaron en el período postparto, lo que sugiere que el riesgo de progresión hacia la tuberculosis en este período puede ser el doble del que existe durante el embarazo.

Factores asociados al agente etiológico

Efecto de la dosis infectante

Los estudios experimentales de Ratcliffe y Palladino en mamíferos pequeños, han mostrado que casi todos los bacilos tuberculosos inhalados como microorganismos aislados llegan a los alvéolos y producen un tubérculo [232]. Así, pareciera no existir un efecto dosis para el riesgo de tuberculosis, una vez que ha

ocurrido la infección. Es decir, el hecho que la enfermedad se desarrolle no dependería del número de bacilos inhalados. Sin embargo, un estudio realizado por Grzybowski et al. en Columbia Británica y Saskatchewan, Canadá, parece mostrar que el riesgo de enfermedad una vez ocurrida la infección es mayor si la infección fue causada por un caso índice con baciloscopia positiva que si lo fue por uno con baciloscopia negativa [30]. Este efecto permanece después de ajuste por raza y sexo (figura 64) [30, 132]. Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con prudencia. Parece que en este estudio la prueba de tuberculina fue considerada como positiva si el diámetro de induración era mayor de 5mm [233]. Con este diámetro, es poco probable que la especificidad de la prueba haya sido de 100%. Debido a que se espera que la prevalencia de la infección tuberculosa sea más elevada cuando se trata de un contacto estrecho con un caso de tuberculosis que cuando el contacto es casual, el valor predictivo de una induración de 6 mm o más es más bajo en el último grupo que en el primero. En consecuencia, se espera que el riesgo de tuberculosis en los sujetos reactivos a la tuberculina sea más bajo en el caso de contacto casual. Sin embargo, puesto que las reacciones cruzadas debidas a las micobacterias ambientales

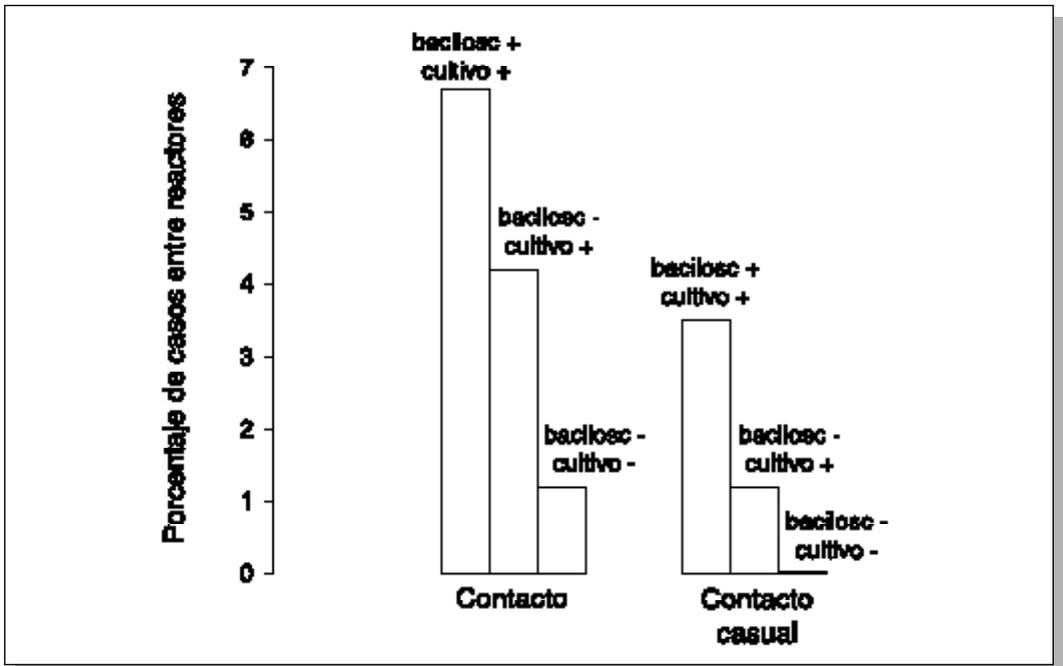


Figura 64. Porcentaje de casos secundarios de tuberculosis bacteriológicamente confirmada, entre los contactos infectados, según el tipo de contacto y el estado bacteriológico del caso índice, British Columbia y Saskatchewan, Canadá, 1966 – 1991. Resultados ajustados por raza y sexo, calculados a partir de [30] y publicados en [132].

son probablemente de importancia mínima en Columbia Británica y en Saskatchewan – si se consideran los resultados del estudio en los reclutas de la Marina en los estados vecinos (Washington, Idaho, Montana) que en EEUU son tomados como indicadores [76] –, queda sin resolverse el problema de si la no-especificidad de la prueba puede explicar enteramente las diferencias constatadas.

Virulencia de las cepas

En los modelos animales, las diferentes cepas del bacilo tuberculoso muestran diferentes grados de virulencia [234-239]. Recientemente han surgido fuertes evidencias de que las cepas que son más virulentas en los modelos animales pueden ser más virulentas también para los humanos [240] y parece que ciertas cepas virulentas pueden tener una propensión particular a causar una meningitis tuberculosa [241].

En cobayos, microorganismos catalasa-negativos, fuertemente resistentes a la isoniacida han mostrado una virulencia baja [242]. Sin embargo, en una experiencia más reciente en ratones, cepas de bacilo tuberculoso resistentes a los medicamentos mostraron diversos grados de virulencia [239]. En ratones, la infección intravenosa con *M. tuberculosis* resistente a la isoniacida, en el cual el gen de la catalasa-peroxidasa micobacteriana (*katG*) había sido suprimido se comparó a aquélla en que el gen *katG* había sido restaurado. Se demostró que la restauración de este gen restauraba la actividad catalasa-peroxidasa y mejoraba la persistencia del bacilo en los tejidos [243]. Estos resultados indican que *katG* contribuye a la capacidad de *M. tuberculosis* para crecer y sobrevivir dentro de los tejidos infectados del huésped. En otra experiencia en cobayos, la pérdida del gen *katG* conducía a la pérdida de la virulencia de una cepa de *M. bovis*, pero la subsecuente reintegración de un gen *katG* funcional, restauraba la totalidad de la virulencia [244].

En la ciudad de Nueva York, la implementación de medidas efectivas de control llevó a una disminución de 19% de los casos en el período 1991-1992 a 1993-1994 [245]. Sin embargo, en el mismo período el número de casos con multirresistencia a los medicamentos (resistentes por lo menos a la isoniacida y a la rifampicina) bajó en 44%. Esta disparidad continuaba en 1994 [246]. Este hecho es inesperado, puesto que se podría pensar que las mutantes farmacorresistentes tendrían una ventaja selectiva para ser transmitidas (a causa de un período de transmisión prolongado, debido al fracaso del tratamiento) y por lo tanto provocarían un número proporcionalmente mayor de casos secundarios de la enfermedad. Los pacientes con cepas multirresistentes permanecen contagiosos durante un tiempo más largo, en promedio, que aquéllos con bacilos completamente sensibles, debido a que la quimioterapia es, con toda probabilidad, menos eficaz para reducir rápidamente la transmisibilidad.

Parece estar confirmado que ciertas mutaciones genéticas del bacilo tuberculoso que lo hacen ser resistente a la isoniacida, también reducen su virulencia en modelos experimentales animales. Sin embargo, debido a que diferentes mutaciones pueden causar independientemente una resistencia a la isoniacida [247], no se puede concluir que todas las cepas resistentes a la isoniacida son menos virulentas que las cepas totalmente sensibles.

Infección con M. bovis

Como lo muestra la figura 11, hay una estrecha relación entre la infección tuberculosa en los humanos y la prevalencia de la tuberculosis en el ganado. Sin embargo, el número de casos por 1 000 reactivos a la tuberculina decrece con el aumento de la frecuencia de los rebaños infectados (figura 65) [50]. Esto indica que el riesgo de enfermedad una vez que ha ocurrido la infección con *M. bovis* es considerablemente más bajo que el riesgo consecutivo a la infección con *M. tuberculosis*. Magnus [50], utilizando un modelo matemático, estimó las diferencias en la frecuencia de la enfermedad consecutiva a la infección con cepas bovinas y humanas (figura 66). El riesgo de tuberculosis después de la infección con *M. tuberculosis* es siete a 12 veces superior, comparado al que sigue a la infección con *M. bovis*. Estos datos muestran que la tuberculosis bovina es un determinante poderoso de la prevalencia de la infección, pero que tiene mucho menos impacto

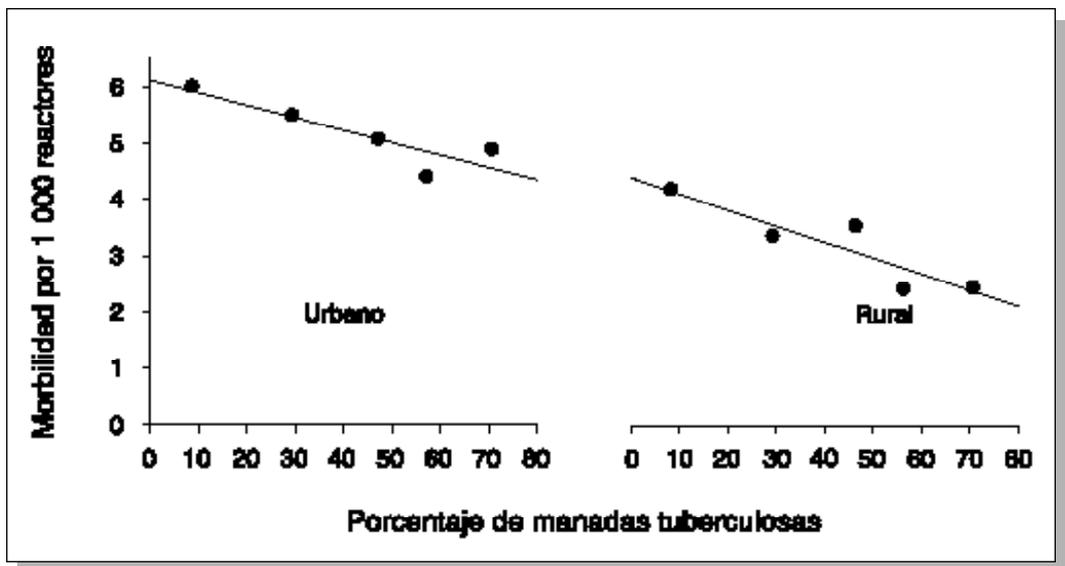


Figura 65. Correlación entre la prevalencia de manadas tuberculosas y el riesgo de tuberculosis en humanos reactivos a la tuberculina, Dinamarca. Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [50].

sobre la morbilidad consecutiva a la infección, en comparación a la infección con *M. tuberculosis* (y Koch no estaba completamente errado al juzgar que *M. bovis* tenía menos importancia que *M. tuberculosis* para los humanos).

Reinfección

Uno de los primeros estudios comparativo sobre la vacunación BCG *versus* no-vacunación, fue realizado en Noruega en 1927 [248]. En este estudio se constató que los estudiantes de enfermería que iniciaban sus estudios con reacciones positivas a la prueba de tuberculina tenían un riesgo mucho menor de desarrollar una tuberculosis que aquéllos con reacciones negativas. A partir de estos resultados se concluyó que una infección previa confiere un cierto grado de protección contra la reinfección, en comparación con la adquisición de una nueva infección. Sin embargo, esto no es siempre así, puesto que los sujetos que comienzan los estudios con una infección previa de duración desconocida son precisamente aquéllos que escaparon a la enfermedad, precisamente porque con mucha probabilidad tenían mejor inmunidad. Así, si ocurre una nueva infección, los que tenían una infección previa tendrán, en promedio, mejores mecanismos de defensa que aquéllos que no estaban infectados previamente. Debido al hecho que los estudiantes de enfermería que no estaban inicialmente infectados y que eran vacunados posteriormente tenían durante el seguimiento un riesgo de tuberculosis igualmente bajo que aquéllos con infección

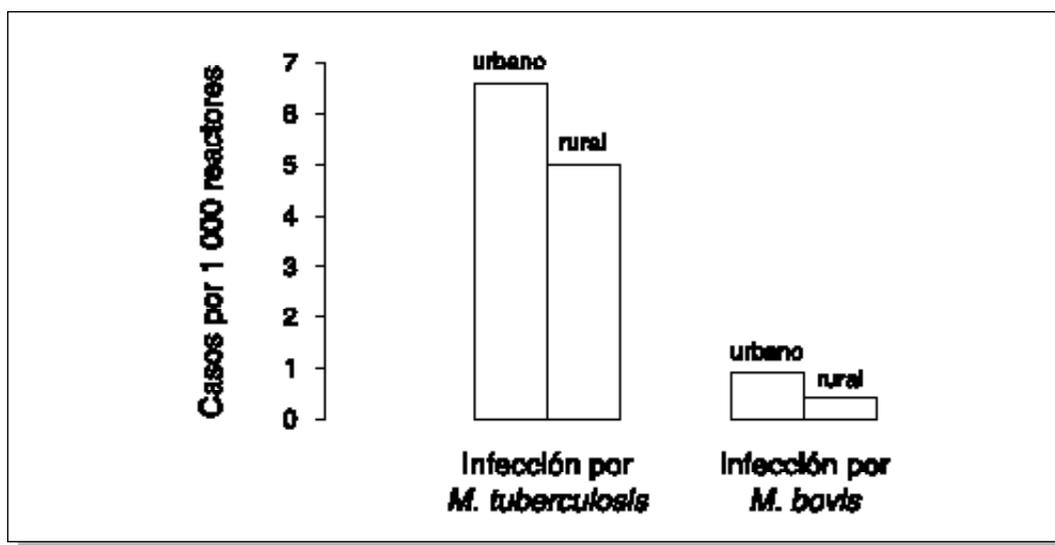


Figura 66. Tasas estimadas de morbilidad en sujetos reactivos a la tuberculina, de 20 a 39 años de edad, debido, ya sea principalmente a una infección humana, ya sea exclusivamente a una infección bovina [50].

previa y mucho más bajo que los estudiantes no infectados previamente y que no eran vacunados, se podría concluir que la infección previa en realidad confiere un grado de protección contra la reinfección. Esta conclusión es apoyada por el razonamiento inmunológico según el cual las personas con infección previa poseen un sistema inmune celular preparado para responder más rápidamente a la multiplicación y a la diseminación bacilar, en comparación con aquéllas no infectadas previamente, que no tienen esta preparación.

Sin embargo, una gran cantidad de hechos observados hacen evidente que la protección contra la reinfección es incompleta. Se han observado casos de enfermedad debida a una reinfección en sujetos que habían curado de una tuberculosis con una cepa sensible. Algunos de estos pacientes curados desarrollaban de nuevo la enfermedad con una cepa resistente [249-253], una cepa con tipo de fago diferente [254] o un diferente perfil RFLP [Restriction Fragment Length Polymorphism (polimorfismo de restricción de longitud de fragmentos)] [255-257]. Vynnycky y colaboradores evaluaron la protección conferida por una primoinfección, contra una reinfección, por medio de un modelo matemático [258]. Utilizando los datos de las notificaciones de casos de Inglaterra y Gales y tomando en cuenta la edad en sus análisis, sugieren que la protección conferida por la infección previa contra la reinfección, en los adultos, es de aproximadamente 40%. Este nivel de protección relativamente bajo, comparado con los niveles más altos de protección observados en algunos estudios sobre el BCG, podría atribuirse al hecho que los bacilos tuberculosos son completamente eliminados por el huésped en una considerable proporción de casos [259]. Si aumenta el tiempo transcurrido entre la eliminación completa de los bacilos adquiridos durante la primera infección y el momento de la segunda infección, la memoria inmunológica puede disminuir de una manera similar a la observada en seguimientos a largo plazo realizados durante estudios sobre el BCG, donde el efecto protector decrece con el tiempo.

Epidemiología descriptiva: morbilidad

La incidencia de la tuberculosis varía considerablemente en las diversas poblaciones y segmentos de la población. La mayoría de las diferencias son probablemente atribuibles a la prevalencia subyacente de la infección con *M. tuberculosis*. Sin embargo, algunas de las diferencias pueden ser atribuidas a diferencias en el riesgo de desarrollar una tuberculosis una vez ocurrida la infección. Pero, con mucha frecuencia las razones subyacentes de un incremento de la incidencia son difíciles de discernir. No obstante, una epidemiología descriptiva precisa puede ser de gran utilidad para identificar grupos y segmentos de la población que necesitan

una atención particular para focalizar los escasos recursos existentes, independientemente de las razones etiológicas de un aumento de la incidencia.

Tendencia evolutiva en los países industrializados

Durante el siglo XX la tuberculosis decreció rápidamente en los países industrializados. En EEUU se estableció en 1953 un sistema uniforme de declaración y desde entonces la tuberculosis ha disminuido regularmente, con pocas excepciones, hasta 1985 (figura 67) [260-263]. En 1980, un gran aflujo de refugiados indochinos detuvo de manera solamente temporal esta disminución constante de la morbilidad tuberculosa [264]. En 1985, la disminución de un promedio de 5,7% anual se detuvo [265] y luego la tendencia se invirtió a partir de 1986 [266].

Después de haber llegado al nivel más bajo en 1985, los casos declarados de tuberculosis aumentaron hasta 1992, y luego volvieron a disminuir hasta 1997 [263, 267]. Esto ha sido atribuido, en parte, a la expansión del VIH, al aumento del número de personas sin vivienda, al aumento del abuso de drogas y a la inmigración desde países donde la tuberculosis es frecuente; el deterioro de las condiciones de vida y de la atención de salud a los más desfavorecidos también ha sido señalado como un factor que ha contribuido al aumento mencionado [268,269].

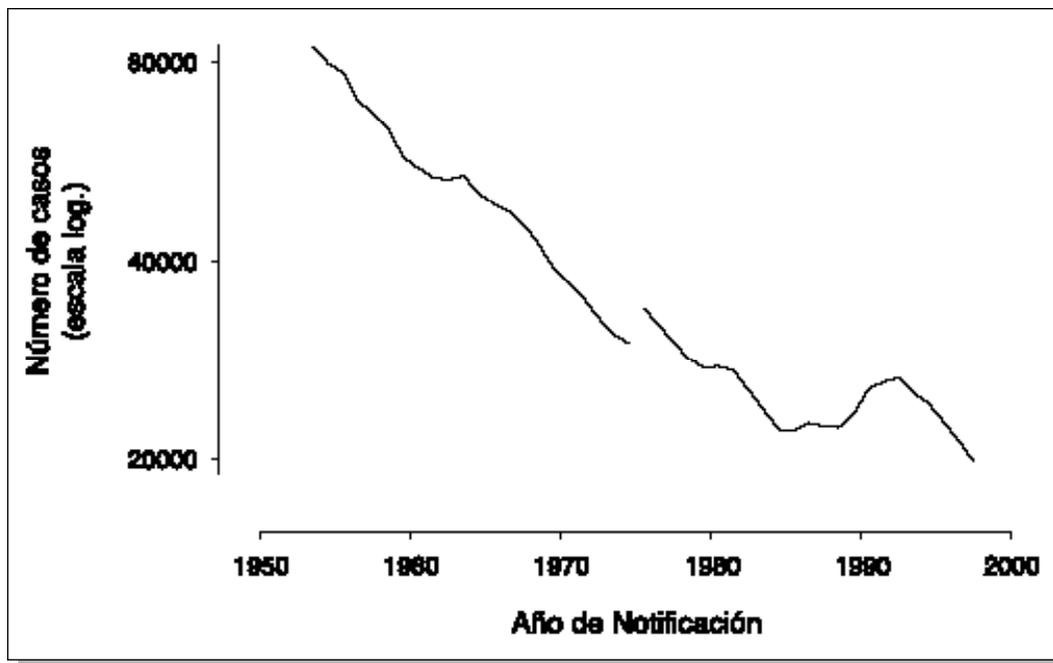


Figura 67. Número de casos de tuberculosis declarados en Estados Unidos, 1953-1977 [260-263].

El aumento de la tuberculosis ha sido particularmente evidente en la ciudad de Nueva York, donde la enfermedad alcanzó el nivel más bajo en 1978 y luego aumentó en forma constante [269]. Pareciera que la infección con VIH no puede explicar completamente este aumento que comenzó un cierto tiempo antes de que el VIH pudiera tener un impacto notorio.

Sin embargo, se puede constatar que el único factor que ha cambiado, en el sentido de mejorar la situación, desde que las tasas comenzaron a decrecer de nuevo en EEUU desde 1992, ha sido el aumento de recursos para el control de la tuberculosis. Esto parece probar que el resurgimiento de la tuberculosis, aun con la contribución del VIH, de la falta de vivienda, del abuso de drogas, de la inmigración y de otros factores, era en realidad debido únicamente a la falta de capacidad para manejar el problema durante los años 1980.

En forma similar a EEUU, el número absoluto de casos de tuberculosis en 14 países de Europa disminuyó regularmente desde 1974 hasta 1991, con un promedio de 5,4% de disminución anual (figura 68) [270]. En casi todos los 14 países evaluados en este estudio, la tuberculosis decreció durante el período de observación (figura 69).

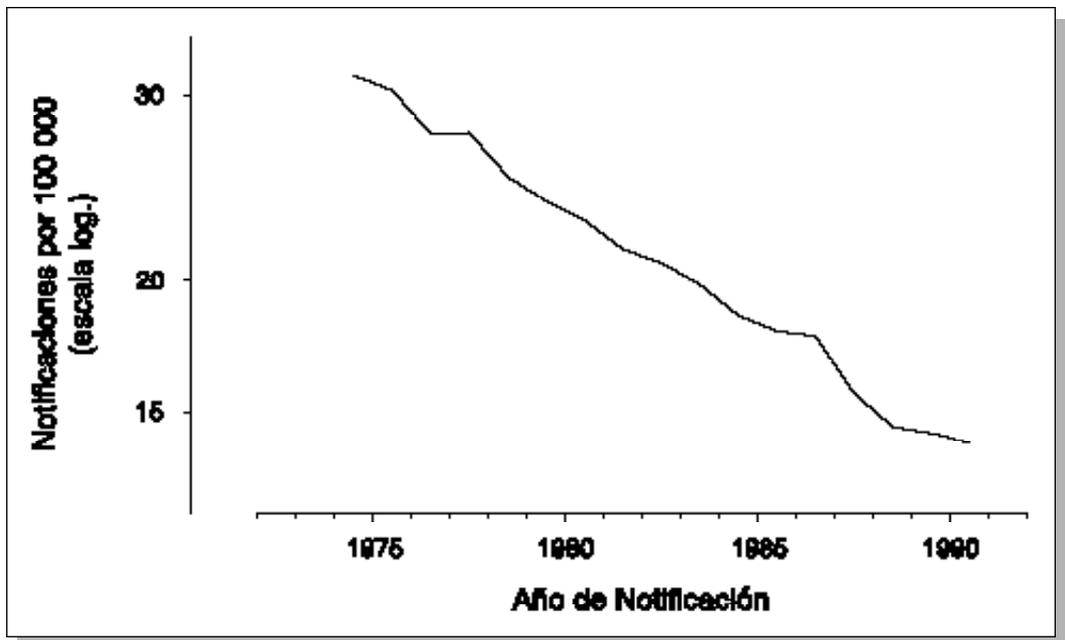


Figura 68. Tendencia de las tasas de casos declarados de tuberculosis en 14 países combinados de Europa Occidental, 1974-1991. Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [270].

Sin embargo la tasa de disminución difería en los distintos países. Generalmente, en los países con las tasas iniciales más altas, la tuberculosis decrecía más rápidamente, en comparación con aquéllos con tasas más bajas. La figura 69 muestra también una irregularidad en la declaración de casos, especialmente en dos países, lo que pone en claro la necesidad de prudencia en la interpretación de los datos de declaración. Se constató una amplia gama de tasas de declaración en los distintos países en los comienzos del período de observación (desde 7,8 a 76,3 por 100 000 habitantes en 1974, es decir diferencias de casi diez veces) y una gama mucho más reducida al final del período (6,6 a 19,7 por 100 000 habitantes en 1990 es decir diferencias de tres veces). En cierto número de países europeos las tasas de declaración de tuberculosis no han disminuido apreciablemente en los años recientes y en varios de ellos se ha observado un aumento.

Härö, en un análisis exhaustivo de los datos de tuberculosis de Finlandia, da alguna luz sobre el desarrollo de la tuberculosis en el tiempo [9, 271]. Un indicador de los progresos en el control de la epidemia de tuberculosis es el cambio en la estructura por edad de las personas enfermas. Härö calculó la mediana de edad, ajustada para los cambios de la estructura de edad, de los casos de tuberculosis, a través del tiempo (figura 3) [9, 271]. Hasta alrededor de 1975, los casos de tuberculosis en mujeres tendían a ser más jóvenes que los casos en los hombres, pero

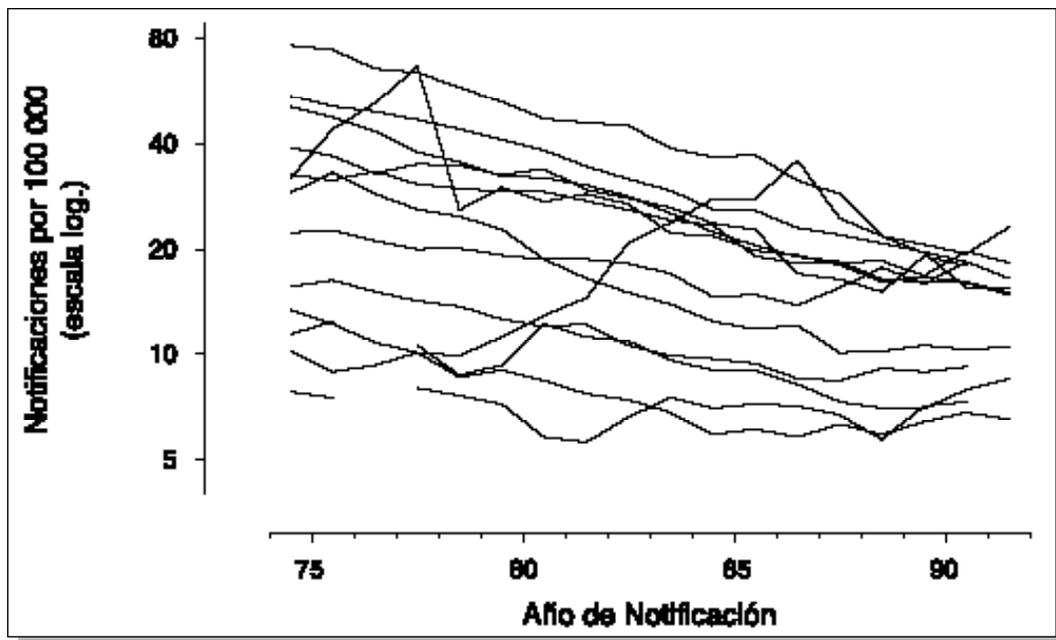


Figura 69. Tendencia de las tasas de casos declarados de tuberculosis en 14 países de Europa Occidental, 1974-1991 [270].

enseguida, la mediana de edad era más baja en los pacientes hombres que en las mujeres. Un cambio del promedio, o quizás mejor, de la mediana de edad, hacia edades más elevadas, indica una aminoración del problema en la sociedad [272]. Indica que la transmisión del bacilo tuberculoso disminuye y que una proporción creciente de casos surge del reservorio de personas infectadas muchos años antes. La evolución implica que cohortes cada vez menos infectadas reemplazan sucesivamente a cohortes nacidas en una época en que el riesgo de infección era más alto.

La información en cortes transversales es útil, pero tiende a ocultar la epidemiología subyacente en cohortes sucesivas. En 1930, Andvord propuso estudiar la tuberculosis dentro de cada generación, es decir, su desarrollo dentro de las cohortes por año de nacimiento [272-275]. Sin embargo, fue una publicación de Frost [276], que atrajo la atención de los epidemiólogos hacia el análisis de las cohortes de año de nacimiento [277].

Los sistemas habituales de información sobre la tuberculosis proporcionan cifras sobre la morbilidad específica por edad para el año en que los casos fueron declarados (informes transversales). Los casos ocurridos en los diversos grupos de edad también pueden ser considerados como casos ocurridos en personas nacidas en diferentes años calendario (es decir, personas que pertenecen a diferentes cohortes de año de nacimiento). Si diferentes estudios transversales son realizados en coincidencia con los grupos de edad, es decir, si se dispone, por ejemplo, de datos transversales cada 10 años y si en cada estudio la edad de los sujetos es registrada por grupos de 10 años, se puede analizar así la experiencia de morbilidad dentro de cada cohorte de nacimiento. Por ejemplo, se dispone de datos de estudios realizados en 1975, 1985 y 1995 y se sabe que los sujetos que adquirieron la enfermedad en estos años tenían una edad promedio de 5 años (0 a 9 años), 15 años, 25 años, etc. En este ejemplo, los sujetos con un promedio de edad de 25 años en 1995 pertenecen a la cohorte de nacimiento de 1970. En el estudio de 1985 la cohorte de 1970 tenía 15 años de edad y en el estudio de 1975 tenía 5 años. Este tipo de análisis, además de la información sobre la influencia de la edad, proporciona información sobre la influencia de la cohorte de año de nacimiento, lo que permite el análisis de la morbilidad (en el ejemplo presente, pero también puede tratarse de la infección o de la mortalidad) dentro de cada cohorte sucesiva de año de nacimiento. Si se dispone de informaciones suficientemente detalladas, se puede analizar un tercer componente. Además de la influencia de la edad y de la cohorte de año de nacimiento, se puede determinar el impacto de ciertos períodos, como los tiempos de guerra, que podrían aumentar particularmente el riesgo de morbilidad.

Häro analizó la morbilidad de la tuberculosis respiratoria de manera transversal y por cohortes de año de nacimiento [9, 271]. En las observaciones transversales, las tasas de declaración específicas por edad aumentaron, particularmente en los últimos años, con un máximo en los grupos de edad más avanzada, como se muestra, en sujetos de sexo masculino, en la figura 70. Puesto que las tasas de notificación específicas por edad y los años de notificación podían ser sincronizadas (por grupos de 5 años), le fue posible analizar igualmente las tasas de notificación específicas por edad dentro de las cohortes de año de nacimiento (figura 71). En cada cohorte sucesiva la tuberculosis respiratoria alcanza el máximo en los adultos jóvenes. Este fenómeno se puede observar cuando la tuberculosis está en disminución. El pico en la edad más avanzada en la observación transversal es un mero residuo de la morbilidad mucho más elevada experimentada por esas cohortes cuando eran jóvenes. Un cuadro similar se encontró en el Estado de Nueva York, EEUU (figura 72) [278].

Diferencias geográficas en la frecuencia de la enfermedad

La comparación internacional de la incidencia de la tuberculosis es extremadamente problemática debido a las diferencias en la definición de los casos [279,280],

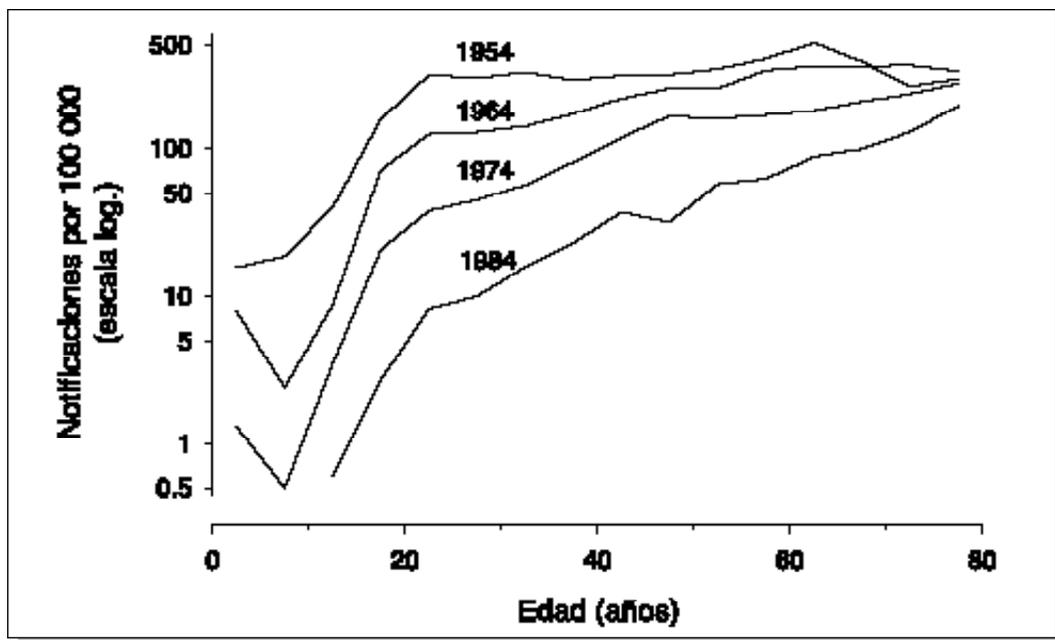


Figura 70. Tasas de declaración de casos de tuberculosis, específicas por edad en sujetos de sexo masculino en Finlandia. Observaciones transversales de 1954 a 1984 [271].

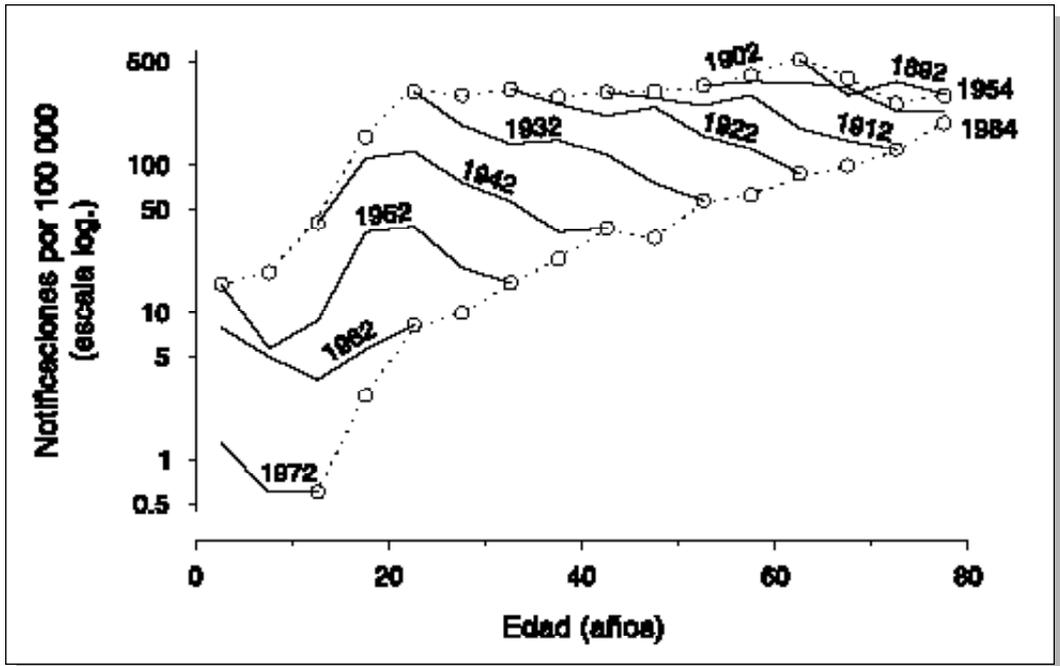


Figura 71. Tasas de declaración de casos de tuberculosis, específicas por edad en sujetos de sexo masculino en Finlandia. Observaciones transversales (líneas de puntos) de 1954 a 1984 y análisis por cohortes de año de nacimiento (líneas enteras) nacidas desde 1892 hasta 1972 [271].

en los criterios de declaración [281] y en la disciplina de la declaración [282]. Se puede obtener un indicador de comparación de las diferencias relativas de la magnitud del problema en países con inmigración importante, tales como Canadá y EEUU. Como en estos países los casos declarables de tuberculosis responden a una definición uniforme de los casos, se pueden comparar las tasas en los diferentes grupos provenientes de diversas partes del mundo. Enarson analizó las tasas de declaración de casos en varios grupos poblacionales en Canadá y encontró grandes diferencias entre los pacientes nacidos en Canadá y los nacidos en el extranjero (figura 73) [283]. La relación entre el grupo con riesgo más bajo (inmigrantes de Bélgica, Holanda y Luxemburgo) y aquél con el riesgo más elevado (inmigrantes de Filipinas) era de 1 a 30, aproximadamente. McKenna comunicó resultados similares de un análisis en EEUU, mostrando una distribución desigual de las tasas de notificación de casos de tuberculosis según el país de origen (figura 74) [284].

A pesar de las enormes dificultades, Murray *et al.* [285], Sudre *et al.* [286, 287], Raviglione *et al.* [288] y Dolin *et al.* [289, 290] se han esforzado a estimar la

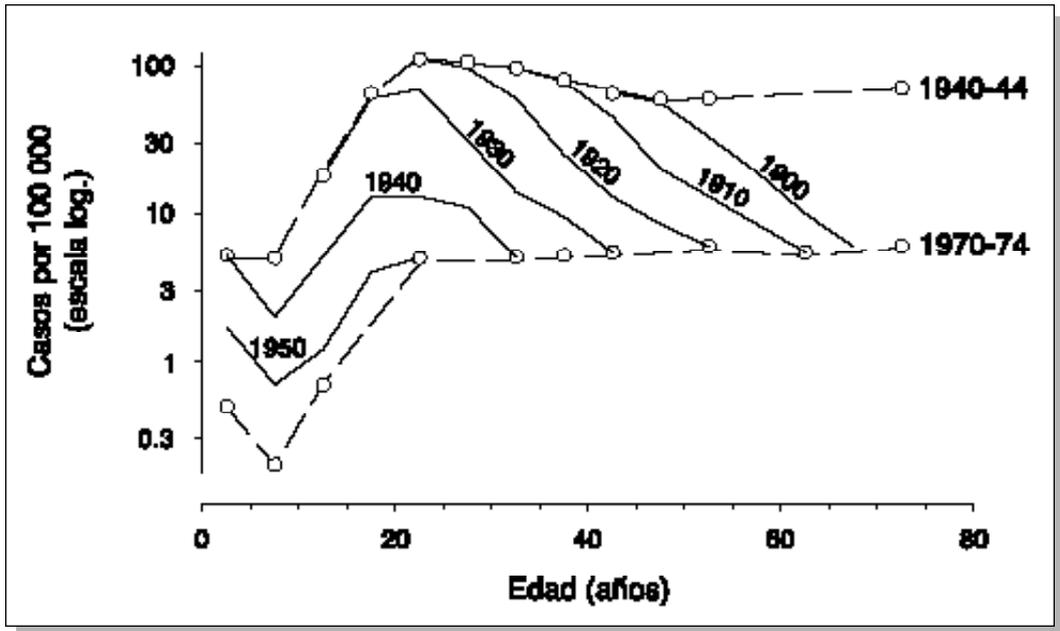


Figura 72. Tasas de declaración de casos de tuberculosis, específicas por edad en sujetos de sexo femenino en Upstate New York, EEUU.. Observaciones transversales (líneas de puntos) de 1940 a 1944 y de 1970 a 1974 y análisis por cohortes de año de nacimiento (líneas enteras) nacidas desde 1900 hasta 1950. Figura reproducida con la autorización del American Journal of Epidemiology [278].

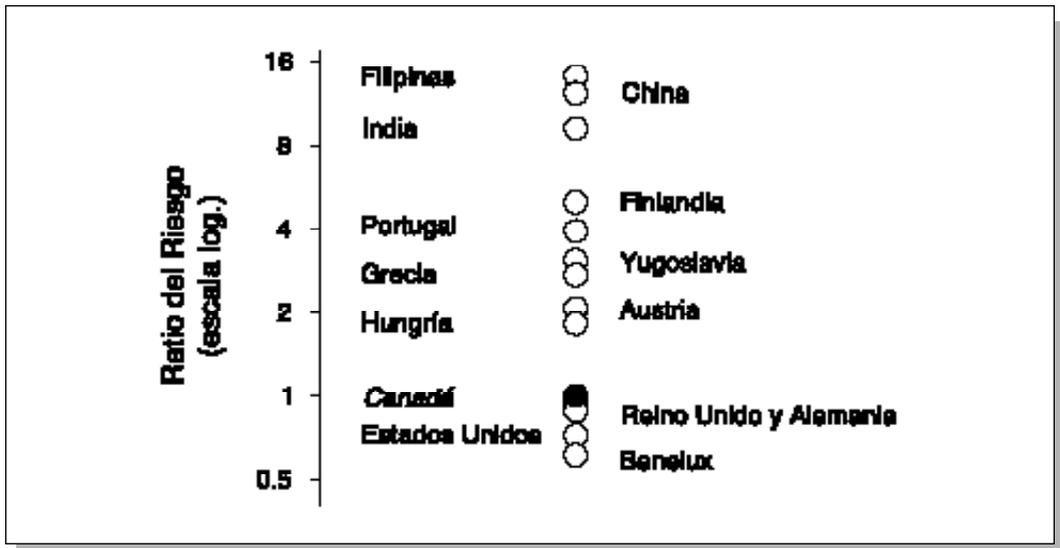


Figura 73. Riesgo relativo de tuberculosis (calculado a partir de las tasas de declaración) entre los pacientes tuberculosos nacidos en el extranjero y aquéllos nacidos en Canadá [283].

incidencia esperada de tuberculosis en el mundo. Dado que la calidad de los datos de declaración es frecuentemente pobre, las estimaciones no son fáciles. En la figura 75 [289] se presentan las estimaciones detalladas hechas por Dolin et al. Los datos indican que el más elevado número anual de casos proviene del Sudeste Asiático, que provee casi la mitad del número total de casos mundiales. Sin embargo, se estima que la tasa de incidencia más elevada se encuentra en Africa y la más baja en los países industrializados con una diferencia de 1 a 10 entre los extremos.

Las estimaciones hechas por Sudre [286, 287] y Dolin [289, 290], sugieren que, a comienzos de los años 1990 ocurrían aproximadamente 7,5 a 8 millones de casos nuevos de tuberculosis por año en el mundo.

Diferencias en la frecuencia de la enfermedad dentro de la comunidad

Edad

Las diferencias más evidentes en la frecuencia de la enfermedad en la comunidad se constatan cuando se comparan los diversos grupos de edad. Así, la incidencia de la tuberculosis específica por edad, con el tiempo, varía ampliamente dentro de cada país y entre los distintos países. Como se ha demostrado previamente, la edad mediana de los pacientes tuberculosos ha aumentado notablemente en los países donde el riesgo de infección decrece rápidamente y de esta manera los segmentos

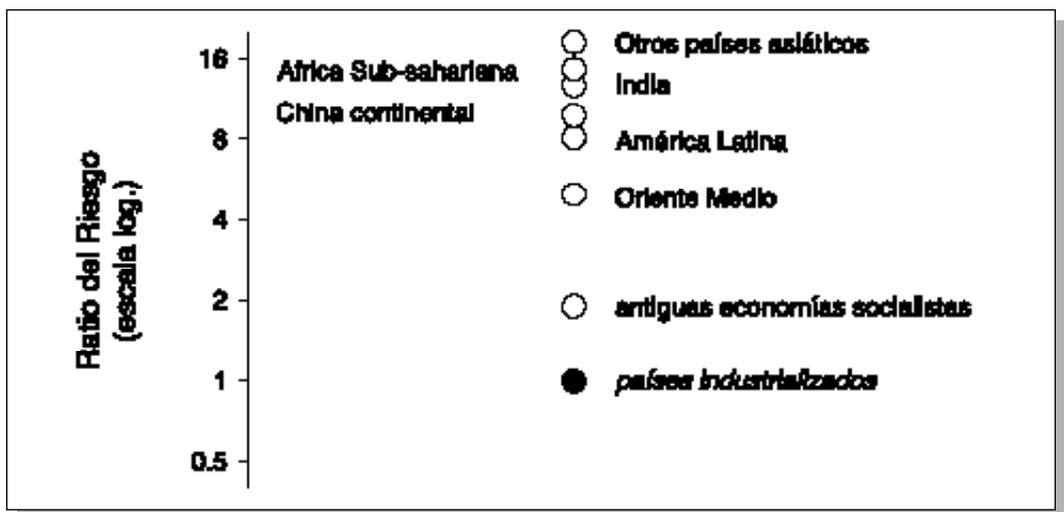


Figura 74. Riesgo relativo de tuberculosis (calculado a partir de las tasas de declaración) en pacientes tuberculosos de Estados Unidos, nacidos en el extranjero [284].

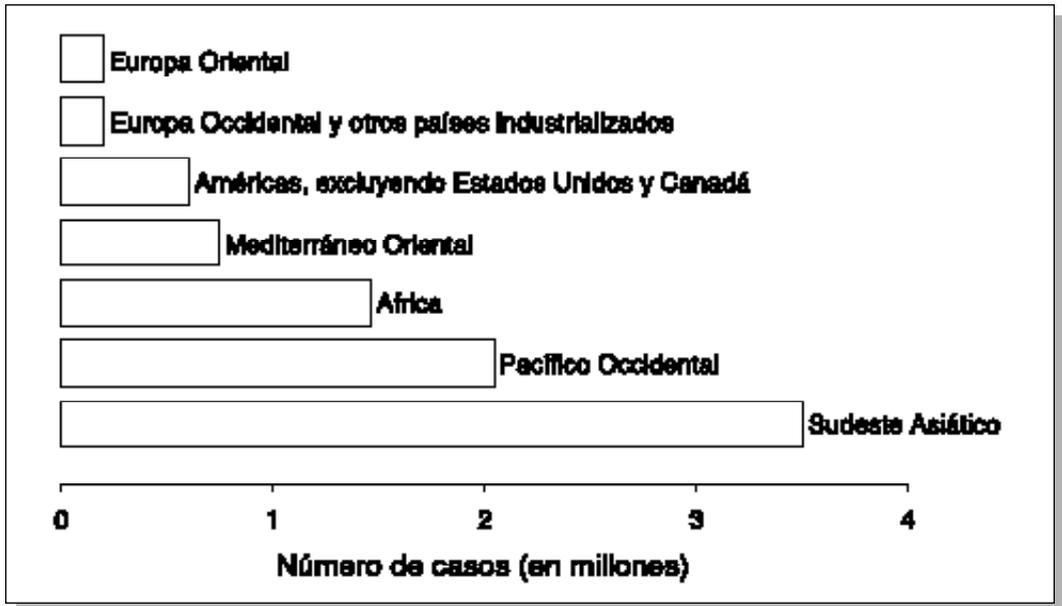


Figura 75. Incidencia estimada de tuberculosis en el mundo en 1995 [289].

infectados de la población se hacen cada vez más viejos. [271]. El ejemplo propuesto por Bjartveit en Noruega, en el que comparó las tasas de declaración de tuberculosis contagiosa, específicas por edad, en mujeres, muestra claramente que el riesgo elevado que presentaban los adultos jóvenes en 1946, había desaparecido completamente en 1972 (figura 76) [291]. En 1972 las tasas de declaración de tuberculosis son muy bajas en comparación a 1946 y las tasas más altas se encuentran ahora en los segmentos de la población de edad más avanzada.

Por el contrario, en muchos países de escasos recursos económicos, las tasas máximas de declaración de tuberculosis se encuentran aún en los grupos de adultos jóvenes, como lo muestra el ejemplo de Senegal (figura 77) [292].

Sexo

En prácticamente todos los países las tasas de declaración de tuberculosis son más elevadas en los hombres que en las mujeres [293]. La declaración de la enfermedad es el resultado de múltiples etapas en un proceso donde intervienen los componentes siguientes: prevalencia de la infección, riesgo de desarrollar la enfermedad una vez ocurrida la infección, acceso del paciente al diagnóstico y disciplina de declaración en el sistema de atención de salud. Se ha demostrado anteriormente (figuras 29-31) que la prevalencia de la infección, específica por edad, en los adultos es a menudo

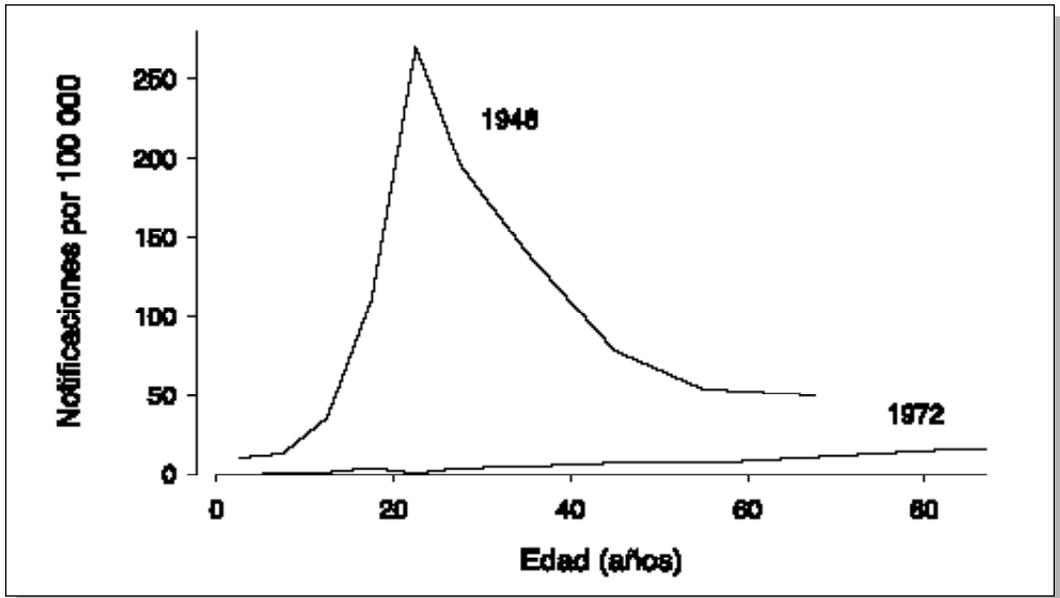


Figura 76. Tasas de declaración de casos de tuberculosis,específicas por edad en sujetos de sexo femenino en Noruega, 1946 y 1972. Figura reproducida con la autorización de European Respiratory Society Journals Ltd. [291].

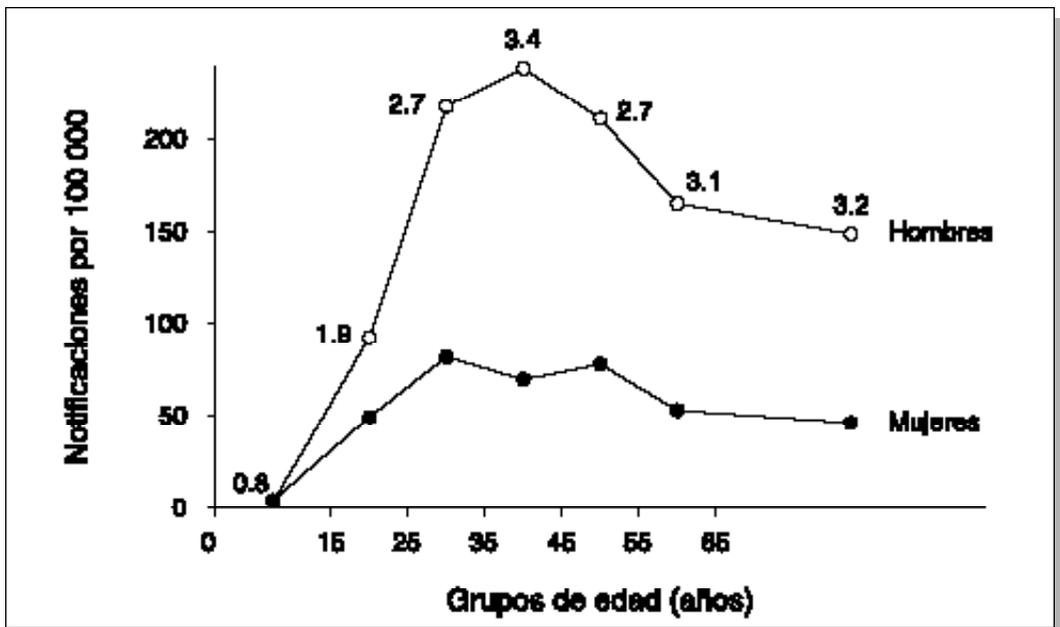


Figura 77. Tasas de declaración,específicas por edad, de casos de tuberculosis con baciloscopia positiva en hombres y mujeres,Senegal,1997. Las cifras sobre las tasas de declaración en hombres indican el riesgo relativo de los hombres, comparado al de las mujeres [292].

más elevada en los hombres que en las mujeres, pero en grados diferentes en diferentes situaciones. El riesgo de progresión de la infección a la enfermedad también es diferente en hombres y mujeres y varía en función de la edad. Además, la observación de estas diferencias se hace más compleja debido a los aspectos relacionados con el papel social de cada sexo, es decir, un acceso desigual a los servicios de diagnóstico de hombres y mujeres con tuberculosis, lo que hace difícil la distinción de las diferencias epidemiológicas subyacentes. Es más fácil determinar los componentes epidemiológicos en los países donde hombres y mujeres tienen presumiblemente un igual acceso a los servicios de salud. Así, la relación 2 a 1 de las tasas de incidencia entre hombres y mujeres en numerosos países industrializados como EEUU [294], parece explicarse mejor por la prevalencia de la infección generalmente más alta observada en los hombres [295].

El coeficiente hombre-mujer, también puede diferir en el tiempo, puesto que la estructura por edad de la tuberculosis cambia y puede diferir dentro de subpoblaciones al interior de un mismo país. Esto es ilustrado por observaciones provenientes de Dinamarca [102]. En Copenhague los hombres tenían, de manera constante, tasas más altas que las mujeres desde principios de los años 1920 hasta finales de los años 1960, mientras que en el resto de Dinamarca el coeficiente se invirtió con el tiempo (figuras 78 y 79). Fuera de Copenhague, los hombres tenían de manera constante tasas más bajas que las mujeres hasta mediados de los años 1940. Sólo en los períodos siguientes el riesgo se hizo similar en los dos sexos, para llegar a ser más alto en los hombres sólo al final del período de observación. Es concebible que este fenómeno se deba a una combinación de una prevalencia de la infección similar (pero ligeramente más baja) en las mujeres (figura 29), con un riesgo más alto de progresión a la enfermedad en las mujeres jóvenes a principios del siglo. Al mejorar la situación epidemiológica, la edad de los pacientes tuberculosos aumentó hasta un punto en que el riesgo de progresión de la infección a la enfermedad se invirtió entre los sexos, haciéndose más elevado para los hombres que para las mujeres

Nivel socioeconómico

La pobreza ha sido siempre fuertemente asociada con la incidencia de la tuberculosis [296, 297]. Aunque estos análisis se basan en estudios ecológicos que usan como unidades de análisis los datos de los censos [296] o los códigos postales [297], las diferencias son de una magnitud tal que la fuerza de la asociación hace creer en una relación causal. Un estudio en el Estado de Nueva York, EEUU, es un ejemplo de resultados similares encontrados en diversos estudios (figura 80) [278]. Este fenómeno es por lo menos parcialmente atribuible a las diferencias en la prevalencia subyacente de la infección tuberculosa como lo demuestran Kuemmerer y Comstock

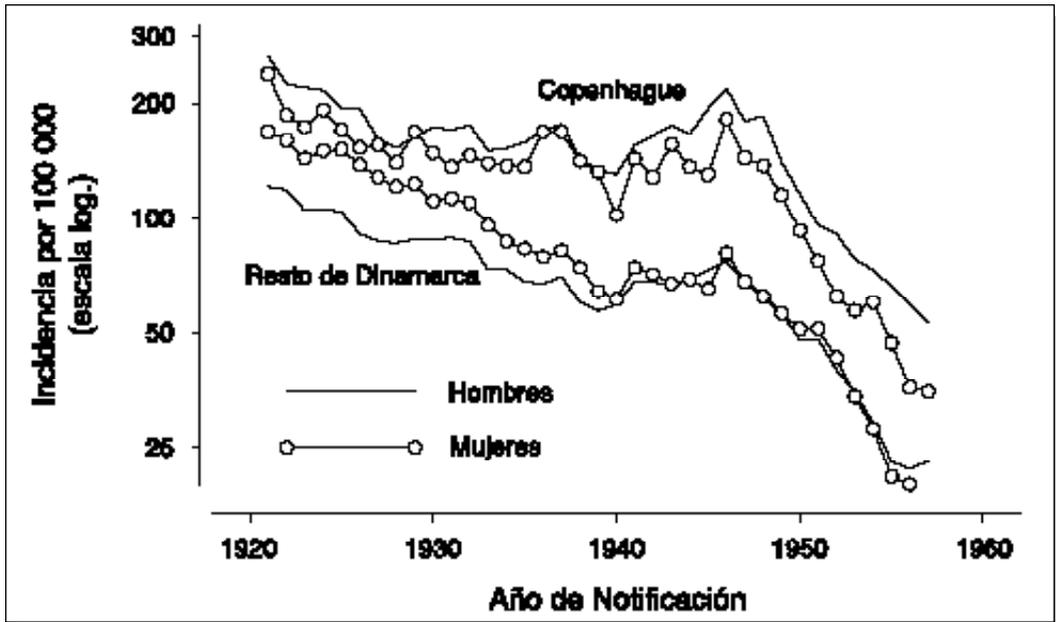


Figura 78. Incidencia de tuberculosis pulmonar en Dinamarca, en Copenhague y el resto de Dinamarca, en hombres (líneas sin círculos) y mujeres (líneas con círculos), 1921-1957. Figura reproducida con la autorización de la Organización Mundial de la Salud [102].

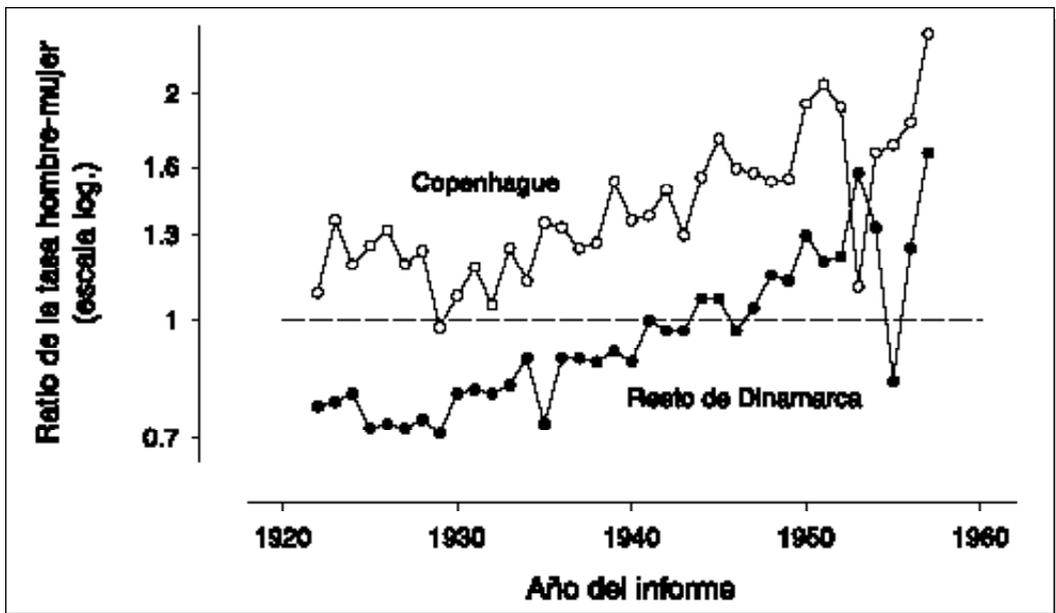


Figura 79. Relación hombre/mujer de las tasas de incidencia de la tuberculosis en Copenhague y el resto de Dinamarca, 1921-1957 [102].

[112]. Es evidente que los indicadores socioeconómicos bajos tienden a dar como resultado condiciones de vida promiscuas, las cuales conducen a un aumento de la transmisión del bacilo tuberculoso si aparece un caso contagioso, lo que resulta en una prevalencia más elevada de la infección con el subsecuente aumento de la incidencia de la enfermedad.

La pobreza también puede reducir el acceso a los servicios de salud [298], prolongando así el período contagioso de los pacientes tuberculosos y aumentando el riesgo de infección de los contactos del paciente.

Factores raciales y étnicos

Las diferencias de riesgo de las minorías étnico-raciales han sido estudiadas en detalle en EEUU. Desde que esta información ha comenzado a registrarse, se ha observado una incidencia de tuberculosis más elevada en estas minorías en comparación con la población blanca no hispánica (la mayoría) [266]. La disparidad entre la población blanca y no blanca ha aumentado con los años en ese país, aun mucho antes que la infección por el VIH comenzara a tener un impacto sobre la epidemiología de la tuberculosis (figura 81). La disminución de la incidencia de la tuberculosis en EEUU ha sido mayor en los grupos de 5 a 14 años de edad, mayor

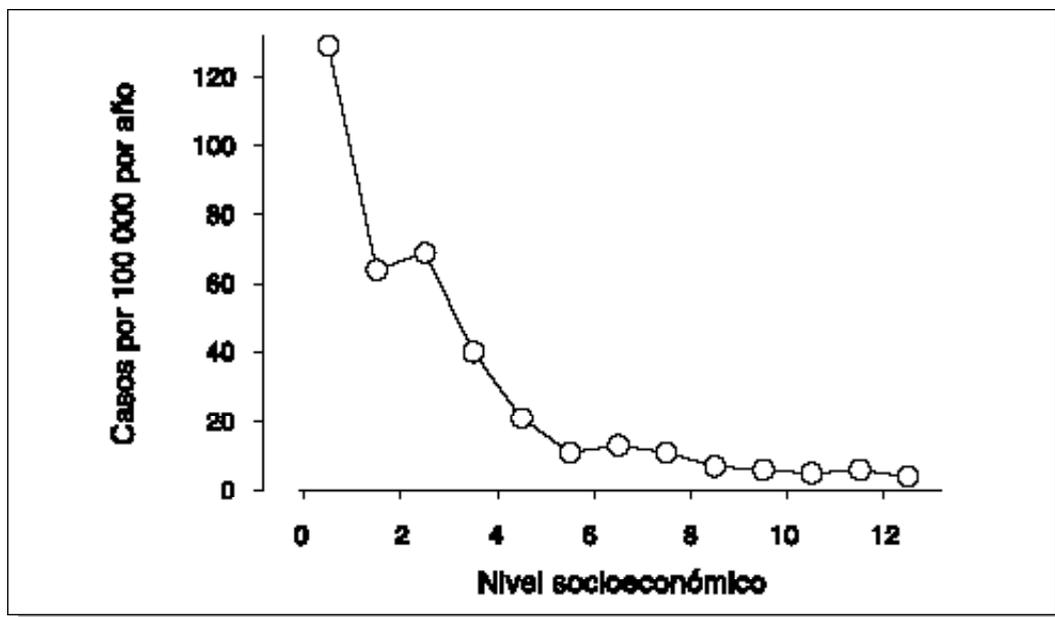


Figura 80. Tasas de incidencia de tuberculosis por nivel socioeconómico, Upstate Nueva York, Estados Unidos, 1973. Figura reproducida con la autorización del American Journal of Epidemiology [278].

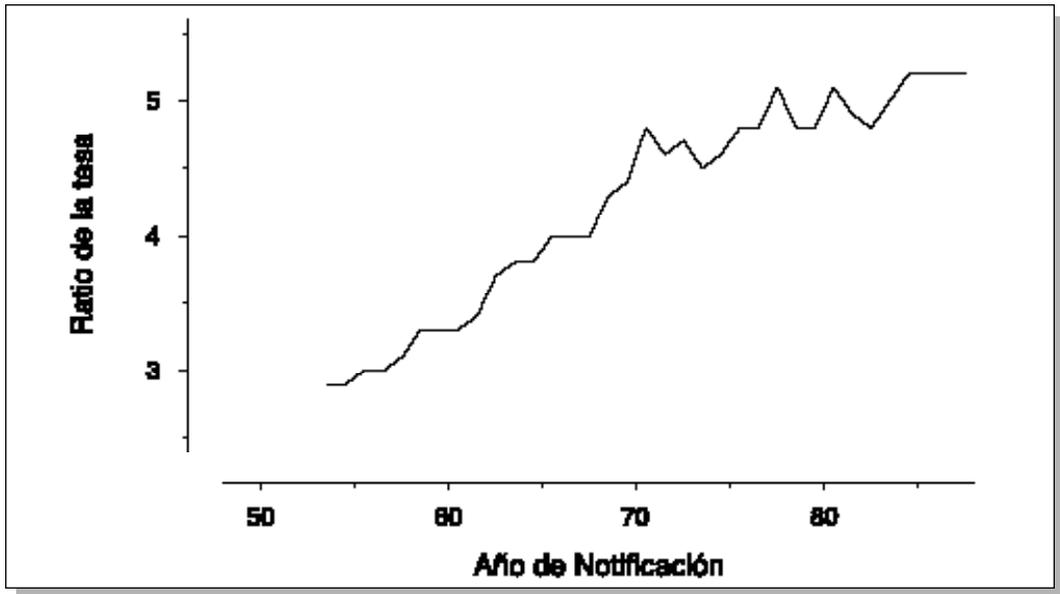


Figura 81. Relación de las tasas de declaración de casos entre no blancos y blancos, Estados Unidos, 1953-1987. Figura reproducida con la autorización de la American Medical Association [266].

en las mujeres que en los hombres en la mayoría de los grupos de edad y más pronunciada en los adultos blancos que en los otros adultos (figura 82) [266]. Sin embargo, esta información debe ser interpretada con prudencia, considerando, por lo menos, el aumento rápido de la inmigración asiática que se confunde progresivamente con los grupos no blancos de EEUU.

Los niños, cuya enfermedad ha sido declarada constituyen sólo la punta del iceberg de todos los niños que presentan la enfermedad, puesto que muchos de ellos tienen pocos síntomas y pasan desapercibidos. Sin embargo, los niños asintomáticos forman un reservorio del cual van a emerger los futuros casos de tuberculosis. El aumento de la tuberculosis en los adultos jóvenes de las minorías estadounidenses tiene un grave impacto potencial sobre la epidemiología de la tuberculosis en ese país. La tuberculosis en los niños siempre indica una transmisión reciente de *M. tuberculosis* e indica un fracaso del sistema de salud pública para contener la epidemia en forma eficiente [299]. En 1992 se informó que el número de casos de tuberculosis en niños había aumentado en un tercio desde 1987 a 1990 [300]. Sin embargo, un análisis según la raza muestra que las tasas de casos en los blancos (incluyendo los hispanicos blancos) y en los negros disminuían de manera similar hasta alrededor del año 1989. A partir de este año, las tasas aumentaron bruscamente en los blancos y permanecieron estables en los negros hasta 1992 (figura 83) [260, 261].

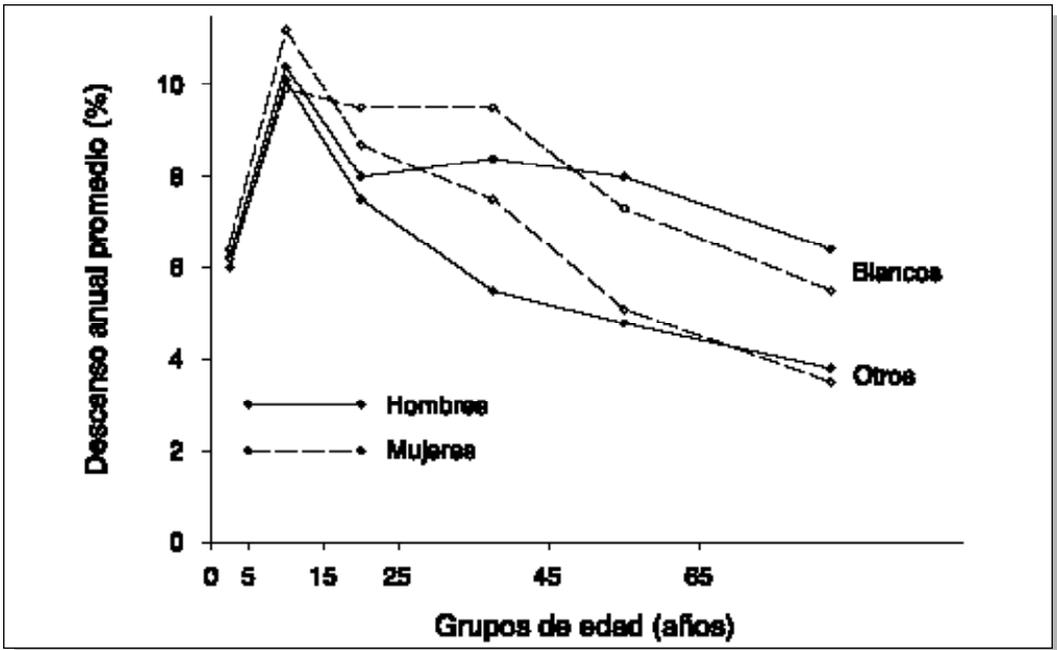


Figura 82. Porcentaje anual promedio de disminución de las tasas de declaración de tuberculosis, según sexo, edad y raza. Estados Unidos, 1963-1984. Figura reproducida con la autorización de la American Medical Association [266].

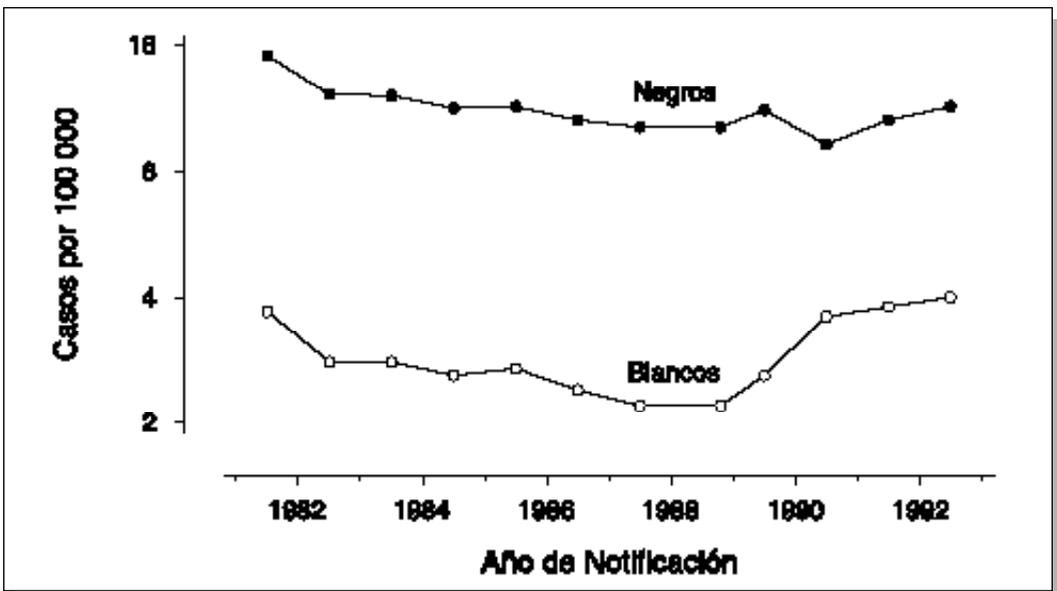


Figura 83. Tasas de casos de tuberculosis en niños blancos y negros, Estados Unidos, 1981-1992 [260, 261].

Esto podría indicar que el exceso de transmisión durante la reciente reemergencia de la tuberculosis en EEUU no ha afectado a los niños de las minorías étnicas de manera más intensa, en comparación con los niños blancos.

Migración

La elevada incidencia de tuberculosis en los refugiados del Sudeste Asiático y otros inmigrantes en EEUU [264, 301], se explica por el alto riesgo de infección en los países de origen [120], lo que da como resultado la existencia de un vasto reservorio de personas infectadas de donde emergen los casos de tuberculosis.

La migración desde países de alta incidencia a países de baja incidencia continúa aumentando en todo el mundo, lo que tiene un impacto creciente sobre la morbilidad de la tuberculosis en varios países industrializados, como lo muestra el ejemplo de Suecia (figura 84, datos proporcionados amablemente por Victoria Romanus, Swedish Institute of Infectious Disease Control, comunicación escrita, 4 de febrero de 1997) [282]. El número de casos declarados en la población nacida en Suecia decreció constantemente desde 1984 a 1993, con sólo un aumento menor en 1995, pero el número de casos de tuberculosis en las personas nacidas en el extranjero aumentó

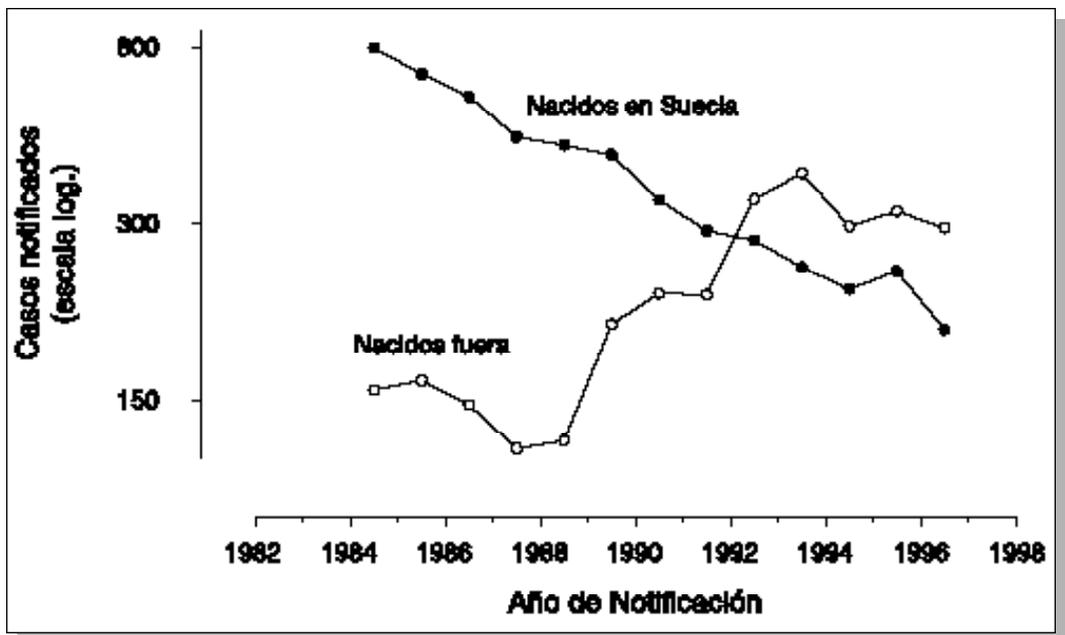


Figura 84. Casos declarados de tuberculosis en Suecia, según el país de nacimiento, 1984-1996. Datos proporcionados amablemente por V. Romanus, Swedish Institute of Infectious Disease Control y [282].

rápidamente en el mismo período de observación. Como resultado, el número total de casos ha permanecido estable en los últimos años. Hechos similares han sido observados en otros países de Europa [302]. Dentro del Proyecto europeo de vigilancia de la tuberculosis, un total de 13 países de la Región Europa de la OMS declararon más de 100 casos de tuberculosis, dando información sobre el país de nacimiento de sus pacientes con tuberculosis [282]. La figura 85 muestra que, en estos países, en 1996, la proporción de nacidos en el extranjero en relación con el total de casos va de 0% en la República Checa a 83% en Israel.

Mientras que la tuberculosis está en retirada en la población nacida en estos países, el número de casos en los inmigrantes aumenta tanto en forma relativa como absoluta. La epidemiología de la tuberculosis es a menudo bastante diferente en los extranjeros, comparada con aquélla de la población nacida en el país (figura 86) [303]. Mientras la incidencia de la tuberculosis en la población nacida en el país es más elevada en los grupos de edad avanzada, en los extranjeros las tasas máximas se observan en los grupos más jóvenes, reflejando así la situación del país de origen.

En Holanda se ha puesto en evidencia, parcialmente, que la tuberculosis en los extranjeros puede afectar de manera medible la epidemiología en la población nacida

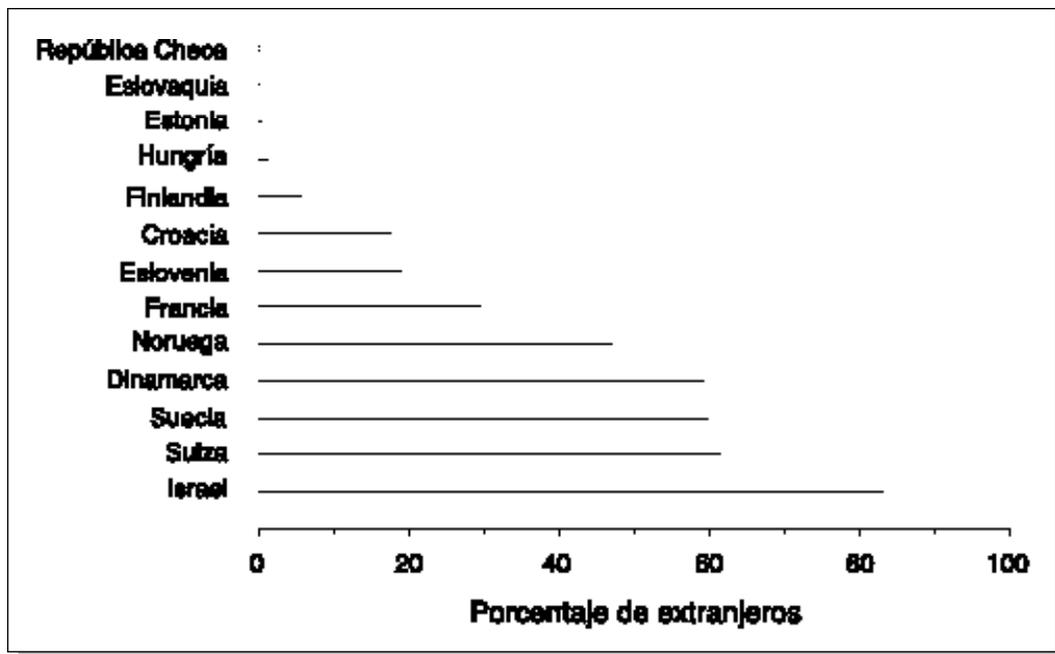


Figura 85. Proporción de casos informados como nacidos en el extranjero, en 13 países de la Región Europa de la Organización Mundial de la Salud, 1996 [282].

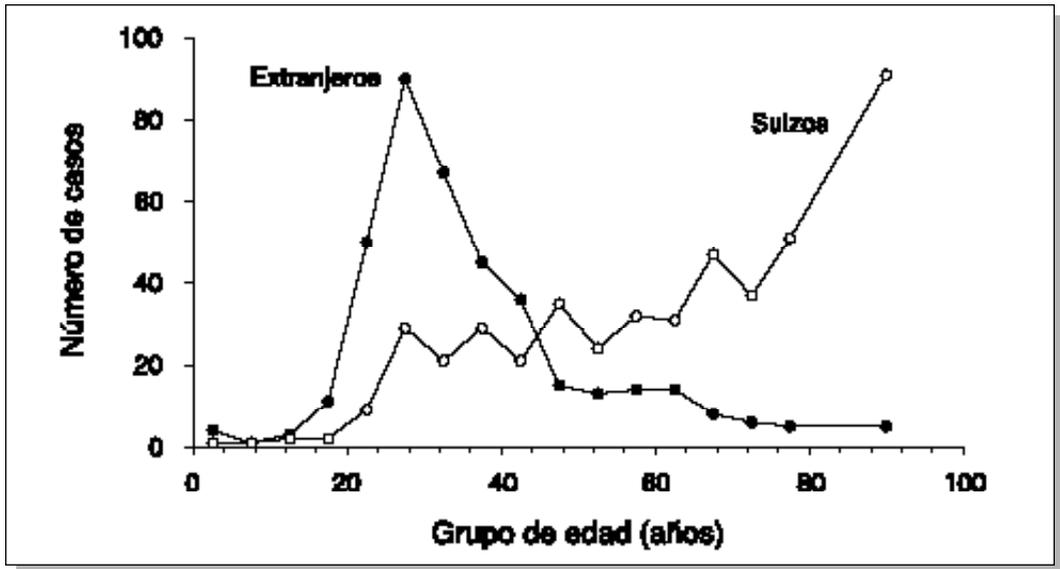


Figura 86. Número de casos de tuberculosis declarados en pacientes suizos y extranjeros, por grupos de edad de 5 años, Suiza, 1990. Figura reproducida con la autorización de la Swiss Federal Office of Public Health [303].

en el país [304]. Sin embargo, el efecto es relativamente escaso y no parece afectar la tendencia global de la morbilidad de la tuberculosis, una vez que el equilibrio ha sido revertido contra la enfermedad, como es el caso en la población nacida en la mayor parte de los países industrializados. Un estudio en Montreal mostró que la prevalencia de la infección con *M. tuberculosis* en los escolares nacidos en Canadá no difiere entre las áreas con proporciones altas y bajas de inmigrantes [305]. Por otra parte, en EEUU, el país con la población más heterogénea del mundo la epidemiología de la tuberculosis, desde hace mucho tiempo, ha sido muy diferente en la población mayoritaria y en las diversas minorías étnico-raciales [266]. Esto sugiere que una incidencia elevada de tuberculosis en un segmento de la población, no afecta necesariamente la incidencia en otros segmentos. Numerosos estudios de contactos estrechos y otros tipos de contactos han puesto en evidencia que la transmisión de la tuberculosis no es fácil. Ellos muestran de manera coherente que las personas que viven en estrecha proximidad tienen el mayor riesgo de adquirir la infección a partir de una fuente contagiosa no conocida [29-31]. Los refugiados, las personas que solicitan asilo y los trabajadores extranjeros viven en general separados de la población nacida en el país, tanto en lo que se refiere al trabajo como a la vida privada. A menudo, las circunstancias existentes los obligan a vivir en promiscuidad, en ambientes que favorecen la transmisión del bacilo tuberculoso.

Debido a múltiples obstáculos, estas personas pueden tener un acceso difícil a la atención de salud, lo que se traduce en un retardo indebido del diagnóstico de la tuberculosis contagiosa.

En las personas nacidas en el extranjero que residen por períodos prolongados en países con baja prevalencia, el riesgo de tuberculosis parece disminuir con el tiempo, como lo ha demostrado un excelente estudio realizado en el Reino Unido [306]. En los asiáticos que viven en Londres, y que nunca retornaron a Asia en un período de 20 años, la proporción más alta de todos los casos de tuberculosis se encuentra en el período que sigue inmediatamente la entrada al Reino Unido (figura 87). Aquéllos que volvían a Asia mostraban una distribución estable de casos durante la totalidad del período, aunque si los datos se analizan según el momento de la vuelta al Reino Unido, la distribución era similar a la de aquéllos que nunca habían retornado a Asia. Este análisis muestra la importancia del pasaje de un ambiente con bajo riesgo de infección a uno con alto (y viceversa) y el papel importante que desempeña la infección adquirida recientemente durante una visita al país de origen.

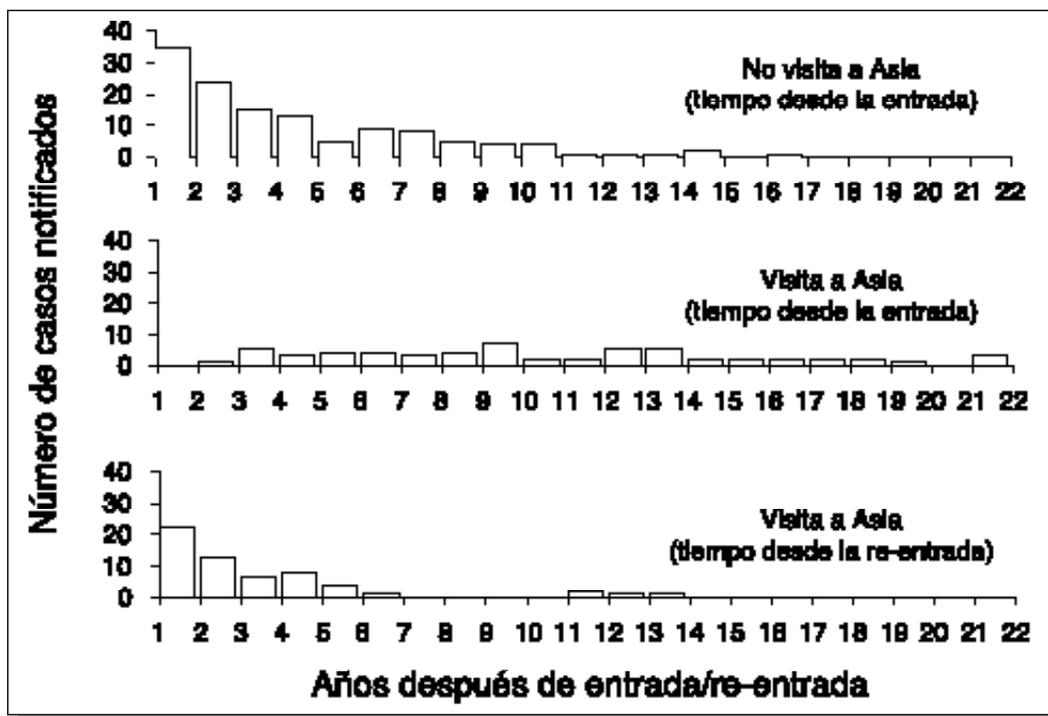


Figura 87. Casos de tuberculosis declarados en asiáticos de Londres, que nunca han vuelto o que han vuelto al Asia después de su llegada al Reino Unido, según el tiempo transcurrido desde su entrada o re-entrada, respectivamente [306].

Si bien es cierto que el riesgo más alto de tuberculosis se constata en el período que sigue inmediatamente a la inmigración de un país de alta incidencia a uno de baja, en general el riesgo permanece más alto que el de la población nacida en el país, durante un tiempo prolongado [284, 306, 307]. Es bastante obvio que esto pueda atribuirse a la prevalencia más elevada de la infección tuberculosa preexistente en la población inmigrante, susceptible de provocar una reactivación.

Densidad de la población

Como la prevalencia de la infección tuberculosa específica por edad es frecuentemente más baja en las áreas rurales que en las urbanas, la incidencia esperada consecuentemente es también más bajas en estas áreas. Esto se demostró en dos estudios de Dinamarca [308, 309]. El primero comparó las ciudades provinciales con los distritos rurales en 1950-1952 y encontró tasas constantemente más bajas en los últimos, en todos los grupos de edad examinados (figura 88) [308]. En el segundo estudio realizado en 1960-1968, se comparó la capital Copenhague con los distritos rurales, mostrando que las diferencias seguían siendo importantes (figura 89) [309].

Estado civil

Un estudio en Copenhague muestra importantes diferencias en la frecuencia de la enfermedad según el estado civil (figura 90) [309, 310].

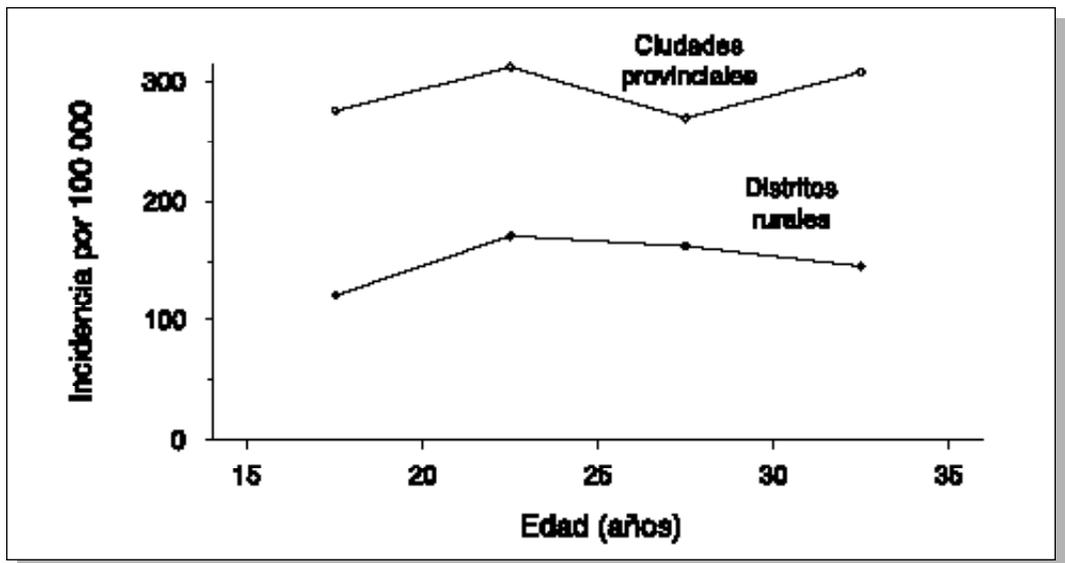


Figura 88. Tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar en sujetos de sexo masculino en ciudades de provincia y en distritos rurales, Dinamarca, 1950-1952 [308].

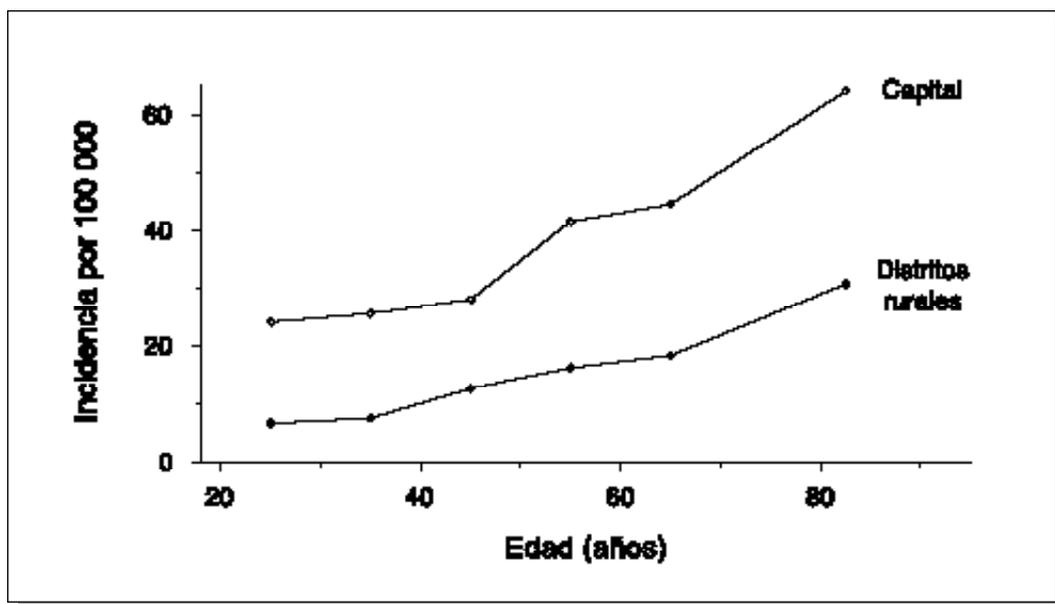


Figura 89. Tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar en sujetos de sexo masculino casados en Copenhague y en distritos rurales, Dinamarca, 1960-1968 [309].

Entre los hombres, los divorciados mostraban la incidencia más elevada de tuberculosis pulmonar y los casados la más baja. Los hombres solteros y los viudos tenían incidencias intermedias entre estos dos extremos. Estas diferencias pueden atribuirse a diferentes conductas sociales de los hombres según su estado civil, lo que resulta en riesgos de infección más altos o más bajos y la subsecuente frecuencia de la enfermedad. Sin embargo, también es concebible que una gran aflicción (p. ej. los viudos) pueda tener efectos adversos sobre las funciones inmunitarias, lo que puede llevar a una aparición más frecuente de la enfermedad en las personas ya infectadas.

Abuso de substancias

A pesar de la persistente noción de asociación entre el consumo de alcohol u otras substancias y la incidencia de tuberculosis, las evidencias epidemiológicas de una relación causal no son convincentes. La proporción de pacientes con alcoholismo en Canadá estaba fuertemente asociada con la incidencia de la tuberculosis, pero en esta asociación hay que tomar en cuenta la interferencia muy probable de los factores socioeconómicos [296]: mientras más bajo es el nivel socioeconómico, mayor es la proporción de alcohólicos y ambos factores están asociados a la incidencia de la tuberculosis. Los estudios sobre el abuso de substancias (alcohol y

otras drogas) han mostrado repetidamente el exceso de riesgo de tuberculosis en estas poblaciones, en comparación con la población general [311-314].

Otros grupos de riesgo

Los trabajadores de la salud constituyen un segmento de la población con un riesgo acrecentado de tuberculosis [315, 316]. Sin embargo, un amplio estudio en EEUU ha mostrado que los trabajadores de la salud no tenían un riesgo de enfermedad mayor que el esperado, según la composición demográfica de las personas de esta categoría ocupacional [317]. No obstante, debido a que los trabajadores de la salud, en promedio, están más frecuentemente expuestos a los pacientes tuberculosos que las personas que pertenecen a otros grupos ocupacionales, es fácil constatar en este grupo un exceso de riesgo en los establecimientos de salud frecuentados por pacientes en que la tuberculosis sigue siendo una afección frecuente. Inversamente, el exceso de riesgo puede ser difícil de identificar en áreas donde la tuberculosis se ha convertido en una afección rara en la población general.

Impacto de la infección con el VIH

El VIH puede alterar la epidemiología de la tuberculosis de tres maneras diferentes [318]:

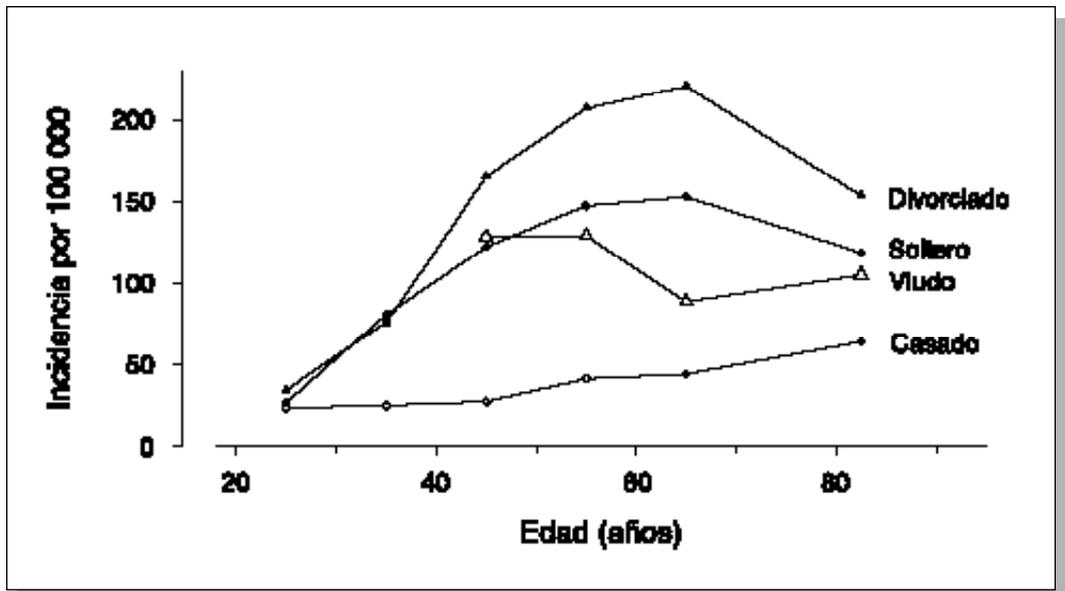


Figura 90. Tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar, según el estado civil, en sujetos de sexo masculino, en Copenhague, Dinamarca, 1960-1968 [309].

- Reactivación endógena de una infección preexistente con *M. tuberculosis* en sujetos infectados con el VIH.
- Progresión de la infección con *M. tuberculosis* a la tuberculosis en sujetos con infección preexistente con el VIH.
- Transmisión de los bacilos tuberculosos a la población general a partir de pacientes que desarrollan la tuberculosis a causa de la infección con el VIH..

Un estudio retrospectivo en Florida [140] demostró indirectamente y un estudio prospectivo en la ciudad de Nueva York [141] demostró directamente, que la proporción de casos de tuberculosis debidos a una reactivación endógena, era de una importancia primordial. En numerosas investigaciones sobre brotes epidémicos de tuberculosis en establecimientos de salud se ha demostrado de manera bien documentada que la progresión primaria de la infección hacia la tuberculosis y la transmisión del bacilo tuberculoso a sujetos susceptibles pueden llegar a ser de una gran importancia [319-326].

Un brote epidémico en un hospital de Italia mostró bien los tres mecanismos por los cuales el VIH puede tener un impacto sobre la tuberculosis (figura 91) [319]. Una tuberculosis no detectada en un paciente con infección con el VIH, presumiblemente como resultado de una reactivación endógena de una infección latente preexistente con *M. tuberculosis*, produjo casos secundarios en pacientes infectados con VIH hospitalizados en la misma sala.. Muy probablemente esto fue el resultado de una progresión directa y muy rápida hacia la tuberculosis a partir de una infección tuberculosa superpuesta a una infección con VIH. Finalmente, se produjo una transmisión del bacilo, que tuvo como resultado una enfermedad tuberculosa, en miembros del personal no infectados con el VIH.

Desde el punto de vista de la salud pública, todo aumento de la transmisión cobra un interés particular, porque conduce a un aumento del reservorio de personas infectadas que van a dar origen a los futuros casos de tuberculosis. En un estudio en EEUU, la tendencia de la tuberculosis en niños menores de 5 años, nacidos en el país, fue considerada como indicador de la transmisión reciente [300]. Usando este método, se estimó que el riesgo de infección en EEUU había aumentado en más de 10% a fines de los años 1980 y comienzos de los años 1990. Pero, el aumento del riesgo de infección en la población general es probablemente menor, puesto que los niños de las minorías étnico-raciales están desproporcionadamente representados entre los pacientes tuberculosos en EEUU [146].

El impacto de la infección por el VIH sobre la tuberculosis en los niños es previsible en todo el mundo, pero ha sido particularmente bien estudiado en África

subsahariana [327-331]. Aunque los niños, desde el punto de vista epidemiológico no son una fuente importante de transmisión en la comunidad [332], son un grupo centinela para el curso de la epidemia de tuberculosis [299] y los datos de vigilancia sugieren que, probablemente, puede estar produciendo un exceso de transmisión del bacilo tuberculoso a una escala considerable en muchos países particularmente afectados por la pandemia de VIH.

Estados Unidos y Europa Occidental

En la primera Conferencia sobre el SIDA, en 1985, en Atlanta, Georgia, EEUU, epidemiólogos de la ciudad de Nueva York informaron sobre la relación entre la distribución geográfica en aumento de la incidencia de tuberculosis y la del SIDA, en esa ciudad [333]. Seis meses más tarde, el CDC de EEUU informó que el sistema de vigilancia continua indicaba que el número de casos de tuberculosis durante las primeras 39 semanas de 1985 no había disminuido como era de prever, en base a los datos de los años anteriores [265]. Consecuentemente, el CDC, en colaboración con las autoridades de salud locales y estatales, iniciaron varios estudios, incluyendo Florida [140, 154] y la ciudad de Nueva York [141], para determinar mejor la relación entre SIDA y tuberculosis.

Debe hacerse notar que a la época, la definición de caso de SIDA no incluía todavía a la tuberculosis. Esta colaboración pretendía obtener mejores conocimientos sobre las características demográficas y clínicas de los pacientes tuberculosos con y sin SIDA. Estos estudios descriptivos retrospectivos confirmaron lo sugerido anteriormente por estudios menos importantes [334]. Se constataron los hechos

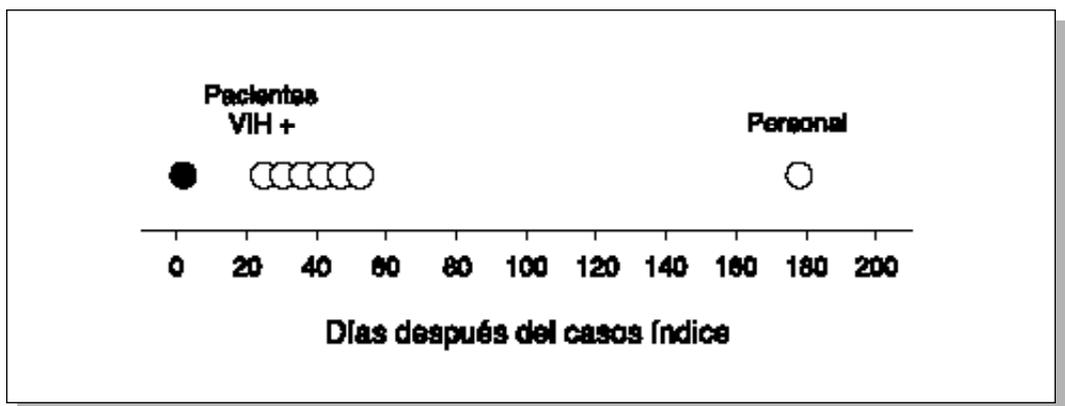


Figura 91. Casos secundarios de tuberculosis en una sala de hospital para pacientes infectados con el VIH, en Verona, Italia. El círculo negro simboliza el caso índice y los círculos blancos los casos secundarios [319].

siguientes: [335]: primero, la tuberculosis era frecuente en los pacientes con SIDA en poblaciones conocidas por su prevalencia elevada de infección con el bacilo tuberculoso: segundo, a menudo la tuberculosis precedía a las afecciones que constituían en ese entonces la definición de caso de SIDA; tercero, en los pacientes con SIDA, con frecuencia, las formas clínicas de tuberculosis se apartaban de las manifestaciones habituales de la enfermedad observadas en los huéspedes no comprometidos.

En el estudio retrospectivo de Florida, los casos conocidos por haber desarrollado el SIDA fueron comparados con el registro estatal de tuberculosis para determinar la proporción de casos que tenían ambas afecciones (figura 92) [140]. Las diferencias eran importantes y la frecuencia iba de 2% en los blancos no hispánicos hasta 27% en los haitianos. La razón de estas diferencias se encuentra evidentemente en las diferencias de la prevalencia subyacente de infección con *M tuberculosis*. Puesto que el bacilo tuberculoso es una causa necesaria para el desarrollo de una tuberculosis asociada al VIH, se encontrarán escasos casos de tuberculosis en un segmento de la población con baja prevalencia de infección tuberculosa. Así, la frecuencia de la tuberculosis asociada al VIH depende fundamentalmente, del tamaño del segmento de la población infectado con el bacilo tuberculoso, de la prevalencia de la infección con el VIH y de la extensión con la cual estos dos segmentos de la población se sobreponen (figura 93).

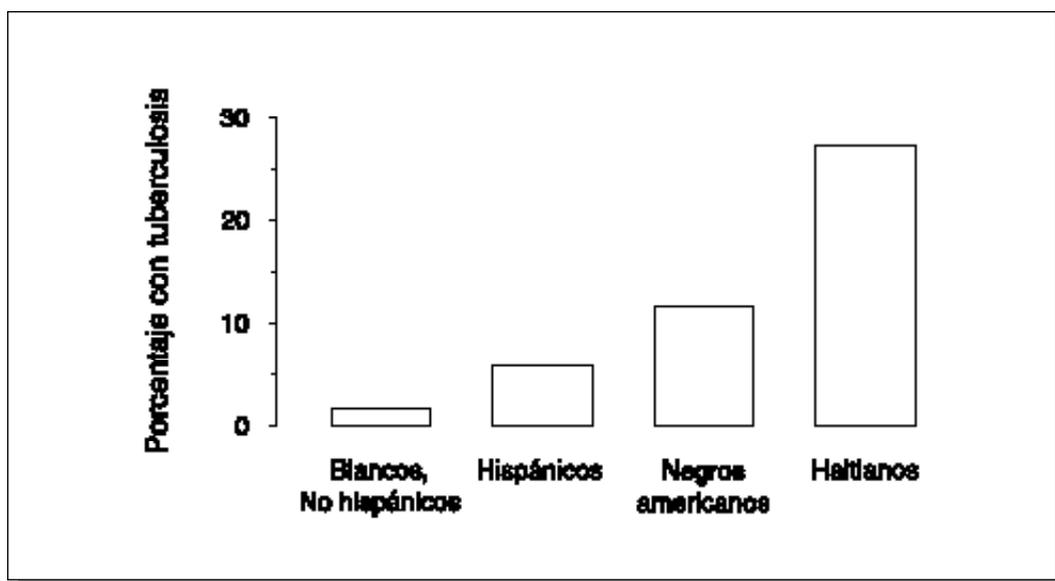


Figura 92. Tuberculosis en los pacientes con SIDA, según el origen étnico-racial, Florida, Estados Unidos, 1981-1986 [140].

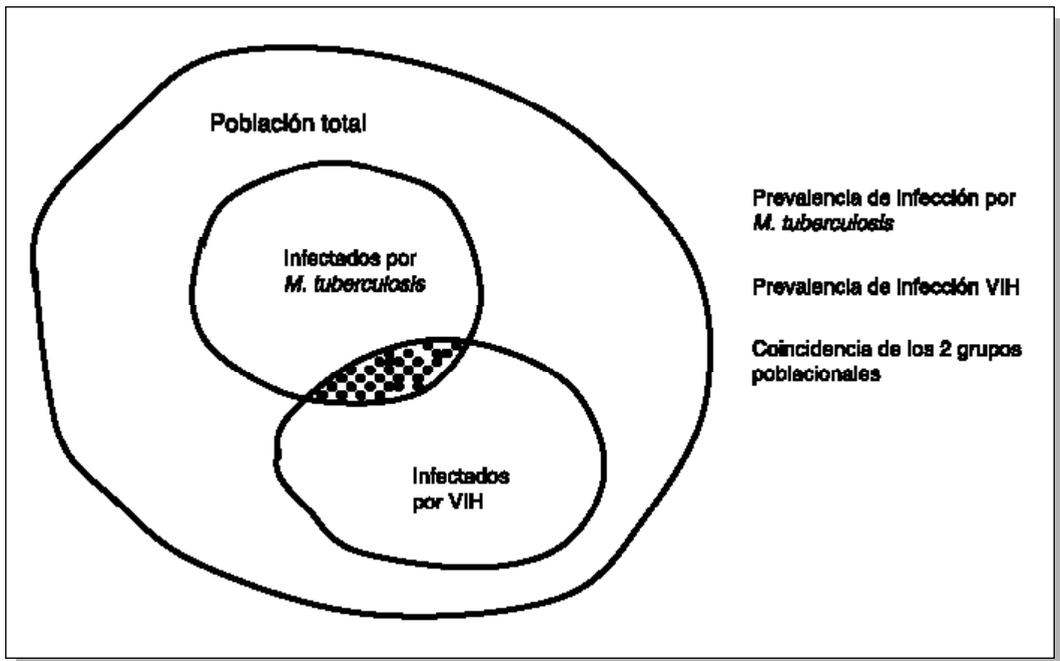


Figura 93. Determinantes de la frecuencia de tuberculosis asociada al VIH en una comunidad.

En el estudio de Florida [140] no todos los haitianos con SIDA habían sido previamente infectados con el bacilo tuberculoso y no todos los que, entre ellos, desarrollaban una tuberculosis, eran diagnosticados en el estado de Florida, a pesar de haber sido contabilizados en el registro de casos de SIDA. Así, debe asumirse que el riesgo durante toda la vida de una persona doblemente infectada, de desarrollar una tuberculosis durante el curso de una infección VIH excede probablemente el 30%.

A partir de la prevalencia específica por edad de la infección (figuras 43-45), pareciera que la infección VIH que afecta de preferencia a los grupos de 15 a 49 años de edad, tendrá un impacto muy diferente sobre la tuberculosis en África subsahariana, en EEUU o en Europa occidental.

En EEUU, según los datos provenientes de negros en la ciudad de Nueva York, pareciera que la infección con el VIH tuviera un mayor impacto en las minorías étnicas y mucho menos en la población blanca no hispánica [266]. Pero, no todo el aumento de la tuberculosis debe ser atribuido a la infección con el VIH y deben considerarse también otros factores [268, 269, 336]. Sin embargo, no hay muchas dudas de que en EEUU, la epidemia de VIH haya conducido a un deterioro de la

epidemia de tuberculosis en ciertas poblaciones minoritarias. Debido a que en estos grupos la tuberculosis continúa afectando en gran medida a personas en edad de reproducirse, la transmisión a la descendencia es más probable en ellos que en la población blanca, donde la tuberculosis se ha transformado desde hace mucho tiempo en una enfermedad de la vejez.

Actualmente no existen muchas pruebas de que el VIH haya afectado seriamente a la epidemiología de la tuberculosis en la mayor parte de Europa occidental [270]. No obstante, las diferencias son amplias, como lo demuestra la frecuencia del diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, como enfermedad indicadora de SIDA (figura 94) [337]. La más alta proporción de casos de SIDA con tuberculosis extrapulmonar se encontró en España y Portugal. Esto no es sorprendente pues estos dos países registraron las tasas más altas de tuberculosis entre los países de Europa occidental en 1996 [282]. En España, casi el 30% de los enfermos con SIDA tenían una tuberculosis extrapulmonar como enfermedad indicadora entre 1988 y 1993 [314]. La tasa de incidencia bruta de tuberculosis en Cataluña (Noreste de España) aumentó en 50% entre 1987 y 1993 y el 60% de este aumento fue atribuido directamente al SIDA [338].

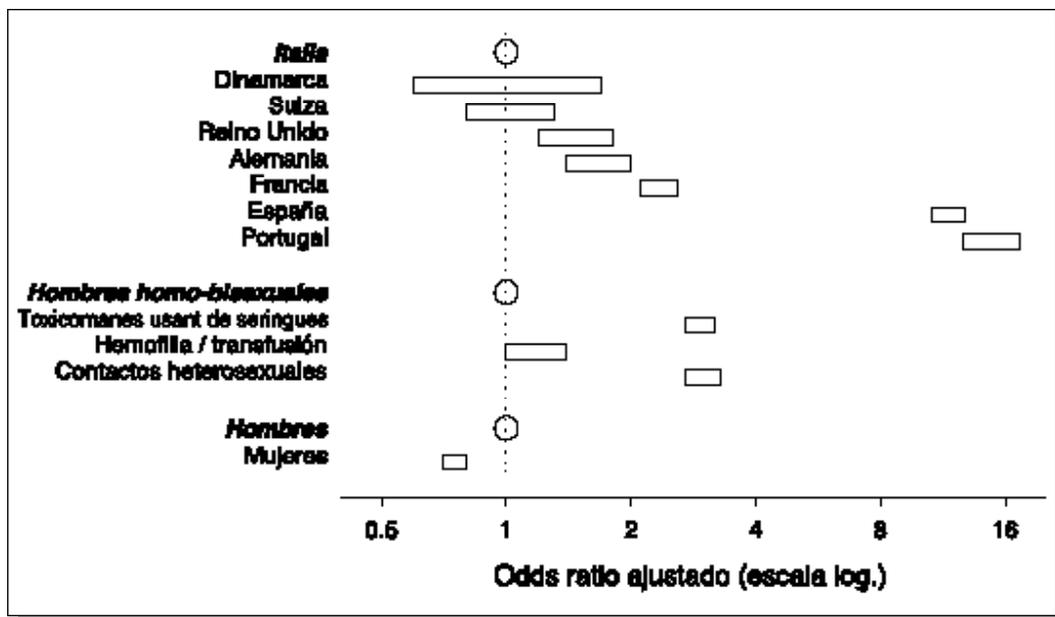


Figura 94. Odds ratio de la tuberculosis extrapulmonar como enfermedad indicadora de SIDA, según el país (sólo en países seleccionados), el grupo de transmisión y el sexo. La línea vertical de puntos indica la unidad de comparación, los círculos blancos indican la unidad de comparación, los rectángulos horizontales indican los intervalos de confianza a 95% [337].

En otros países de Europa, el aumento en la notificación de casos de tuberculosis atribuible a la infección con el VIH ha sido mucho menos evidente. Sin embargo, en algunas ciudades como París, Francia [339] y Amsterdam, Holanda [340] se ha constatado un efecto pronunciado. Por el contrario, el impacto de la infección con el VIH sobre el aumento de la notificación de casos de tuberculosis en Inglaterra y Gales, ha sido menos importante [341] y su contribución global a la morbilidad fue juzgada modesta en 1991 [342]. En un estudio de Edimburgo, Escocia, se encontró que sólo 5 pacientes tenían tuberculosis sobre más de 1000 pacientes cumulativos infectados con el VIH [343].

Africa subsahariana

En un gran número de países de África subsahariana la epidemia de tuberculosis ha sido seriamente afectada por la epidemia de VIH [143, 288, 344, 345]. Se ha estimado que aproximadamente un tercio (que va de 0% a 72%) de los casos de tuberculosis observados entre 1985 y 1993 no habrían ocurrido en África subsahariana si se hubiera mantenido la tendencia anterior a 1985 [346].

En Burundi, las declaraciones de tuberculosis se duplicaron entre 1984 y 1991 [347]. En un hospital de Brazaville, República del Congo, la prevalencia de infección con el VIH en los pacientes tuberculosos aumentó de 3 a 24% sólo en el período entre 1988 y 1992 [348]. En Costa de Marfil, un estudio de autopsias en pacientes que habían muerto con una infección VIH, reveló que la tuberculosis era la causa de muerte en el 32% de los casos [349]. En Malawi, el número de casos declarados de tuberculosis casi se cuadruplicó entre 1985 y 1995 [350]. Grandes aumentos del número de casos de tuberculosis declarados atribuidos al menos parcialmente al VIH han sido informados también por Kenya [351], Zambia [352], Zimbabwe [353] y otros países [354, 355].

En Tanzania, la declaración de casos de tuberculosis ha aumentado prácticamente de manera exponencial entre 1984 y 1995 (figura 95) [356]. Es de particular interés constatar que además del aumento de las tasas, la distribución según la edad de los casos con baciloscopia positiva también ha cambiado. Entre 1984 y 1995, la tasa máxima de casos con baciloscopia positiva se desplazó claramente hacia los grupos de edad más jóvenes (figura 96) [356].

Este es un signo epidemiológico alarmante, puesto que los mejoramientos de la situación epidemiológica se acompañan invariablemente con un aumento de la mediana de edad de los pacientes tuberculosos y a la inversa, la disminución de esta mediana indica una mayor perpetuación de la transmisión a los segmentos más jóvenes de la población.

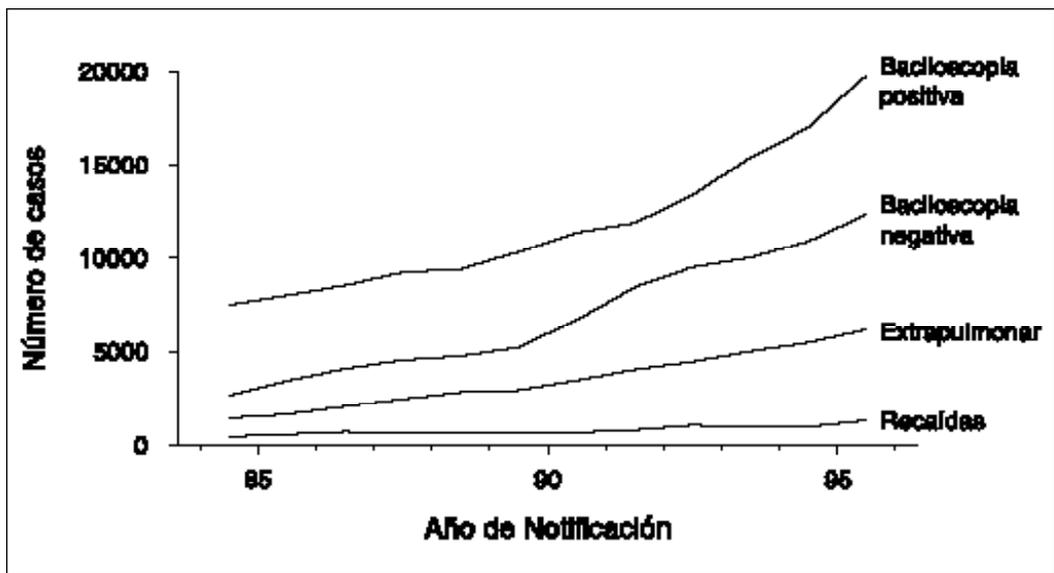


Figura 95. Número de casos de tuberculosis declarados, según la forma de enfermedad, Tanzania, 1984-1995 [356].

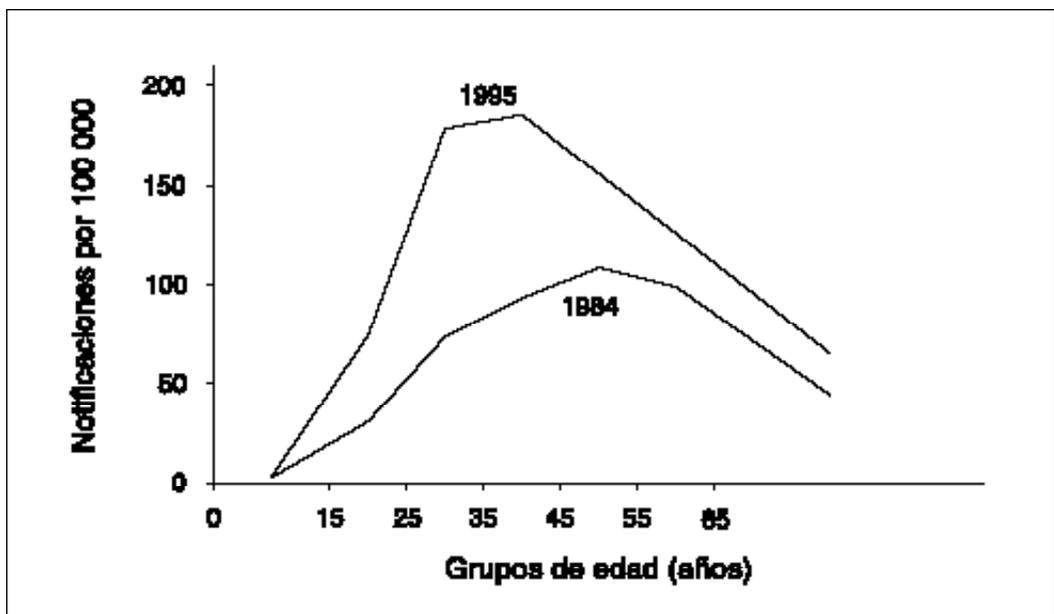


Figura 96. Tasas de declaración de tuberculosis con baciloscopia positiva, según la edad, Tanzania, 1984 y 1995 [356].

El gran impacto del VIH sobre la situación de la tuberculosis en Tanzania (indicadora de la situación de muchos otros países subsaharianos) ha sido mostrado en un estudio representativo, a escala nacional, sobre la seroprevalencia VIH en pacientes tuberculosos [357].

Los resultados indican que entre el 30 y el 45% de los pacientes con tuberculosis tenían una infección con el VIH. El riesgo de infección con el VIH está distribuido de manera desigual en el país. Esta investigación mostró que la probabilidad de un paciente tuberculoso de ser infectado con el VIH era máxima en el grupo de edad de 25 a 34 años.

Las mujeres con tuberculosis tenían más probabilidades de ser infectadas con el VIH. Los casos de tuberculosis extrapulmonar tenían más probabilidades de estar infectados con el VIH. La vacunación con BCG parecía conferir una protección relativa contra la tuberculosis en los adultos a condición de no estar infectados con el VIH.

En una segunda etapa de este estudio se demostró una progresión rápida de la infección con el VIH en el breve lapso de tres años (figura 97, datos no publicados del Programa Nacional de Tuberculosis/Lepra de Tanzania, OMS y UICTER). Este rápido aumento es especialmente evidente en las áreas rurales.

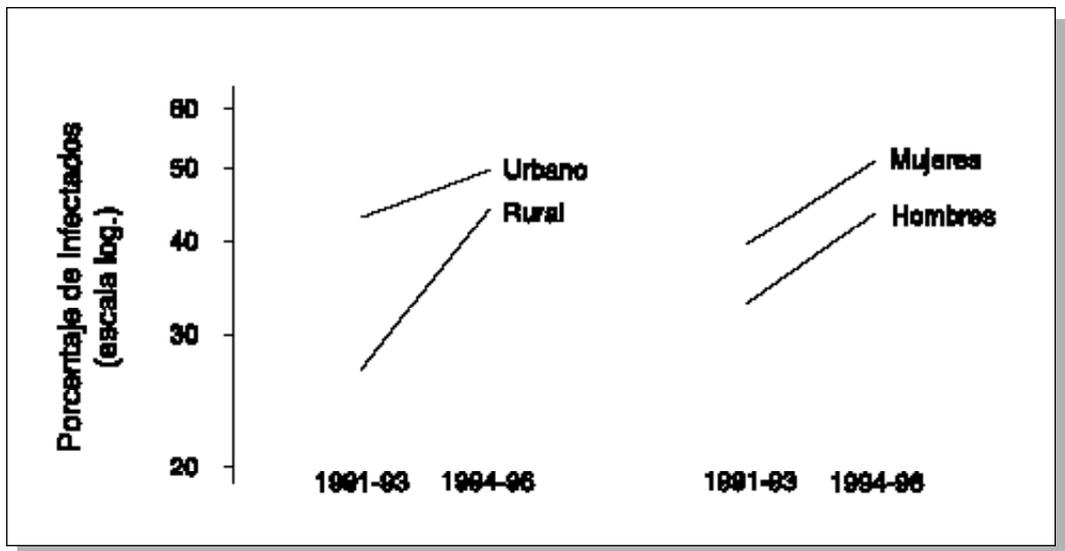


Figura 97. Cambios en la seroprevalencia VIH en pacientes con tuberculosis en Tanzania entre el estudio de 1991-1993 y el de 1994-1996. Datos no publicados del Programa Nacional de Tuberculosis/Lepra de Tanzania, Organización Mundial de la Salud y Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.



Figura 98. Casos declarados de tuberculosis según la situación con respecto al VIH, en Chiang Rai, 1990-1994 [358].

Asia

En Asia, el impacto del VIH sobre la tuberculosis se ha mostrado de la manera más evidente en el norte de Tailandia. En un estudio que incluía tests sistemáticos del VIH en los enfermos tuberculosos, se constató un rápido aumento de las declaraciones de tuberculosis entre 1990 y 1994 (figura 98) [358]. Este aumento era aparentemente atribuible sólo a la infección con el VIH.

Aún no se sabe mucho sobre la infección con el VIH en los pacientes tuberculosos en la India. Un estudio en North Arcot, Tamil Nadu State, mostró una prevalencia de infección con el VIH en sólo el 2% de más de 3 000 pacientes tuberculosos sometidos al test [359]. Sin embargo, el potencial de aumento de los casos de tuberculosis es muy importante: los cuatro primeros pacientes que consultaron con infección con el VIH en Manipur, uno de los estados del nordeste de la India, tenían una tuberculosis [360].

El impacto potencial de la infección con el VIH sobre la tuberculosis en Vietnam ha sido ilustrado por un estudio en el centro de enfermedades respiratorias de un hospital de la ciudad de Ho Chi Minh, en el cual el 70% de los pacientes sintomáticos infectados con el VIH presentaban una tuberculosis [36]. La prevalencia de la infección con el VIH en los drogadictos por vía endovenosa aumentó de 1% en

1992 a 39% en 1996 en la ciudad de Ho Chi Minh. El VIH ha sido identificado en 42 de las 53 provincias del país [362]. En consecuencia, se puede prever un aumento notable de la tuberculosis en ese país en un futuro próximo.

América Latina

En un estudio en Brasil, en 1987-1998, la tasa de infección con el VIH en los pacientes con tuberculosis pulmonar era inferior al 1% [363]. En otro estudio en Río de Janeiro, la infección con el VIH en los pacientes tuberculosos era ligeramente superior al 5%, en 1989 [364]. En un estudio más reciente, se constató que la tuberculosis ocupaba el tercer lugar entre las manifestaciones más frecuentes del SIDA y la extensión de la transmisión de la infección tuberculosa en las personas infectadas con el VIH ha sido bien documentada dentro del sistema de prisiones, en un estudio en mujeres encarceladas en São Paulo, Brasil [365].

En Santo Domingo, República Dominicana, un estudio en niños con tuberculosis, mostró una seroprevalencia VIH de 6% entre 1991 y 1994 [366].

Contribución a la morbilidad tuberculosa, de la enfermedad primaria progresiva, de la reinfección exógena y de la reactivación

Los tres componentes que contribuyen a la morbilidad tuberculosa son:

- la tuberculosis primaria progresiva (progresión de la infección subclínica a la enfermedad en los 5 años que siguen a la adquisición de la infección [137];
- los casos que resultan de una reinfección exógena por *M. tuberculosis* (tuberculosis que resulta de una segunda infección superpuesta a la primera);
- los casos que resultan de una reactivación endógena de una primera infección (más de 5 años después de la primera infección) [367].

Sutherland y sus colegas desarrollaron un modelo para Holanda, durante el período 1951-1970, que permitió estimar la contribución de estos tres componentes a la morbilidad reflejada por los datos observados durante este período [367]. En la figura 99, el ejemplo de sujetos de sexo masculino, de dos grupos de edad, 15 a 19 y 60 a 64 años, muestra no solamente las enormes diferencias estimadas para las diferentes edades, sino que también los grandes cambios ocurridos a través del tiempo. Durante este período, el riesgo de infección tuberculosa en Holanda disminuyó en un promedio de 14% por año. Para cualquier año calendario, la tuberculosis que resultaba de la infección primaria era el factor contribuyente principal en los grupos de edad más jóvenes y los otros dos componentes tenían una importancia mínima. Al contrario, en los grupos de edad más avanzada, la

tuberculosis primaria aportaba una contribución mínima a la morbilidad durante todo el período de observación, mientras que las contribuciones relativas de la reinfección exógena y de la reactivación endógena intercambiaban su papel de manera importante: en este grupo de edad, mientras más bajo era el riesgo de infección, más importante era el papel de la reactivación endógena.

Es probable que estos hallazgos tengan una aplicación universal: mientras más decrece el riesgo de infección y mientras más envejece la población, más importante es la reactivación de una infección preexistente como fuente de nuevos casos.

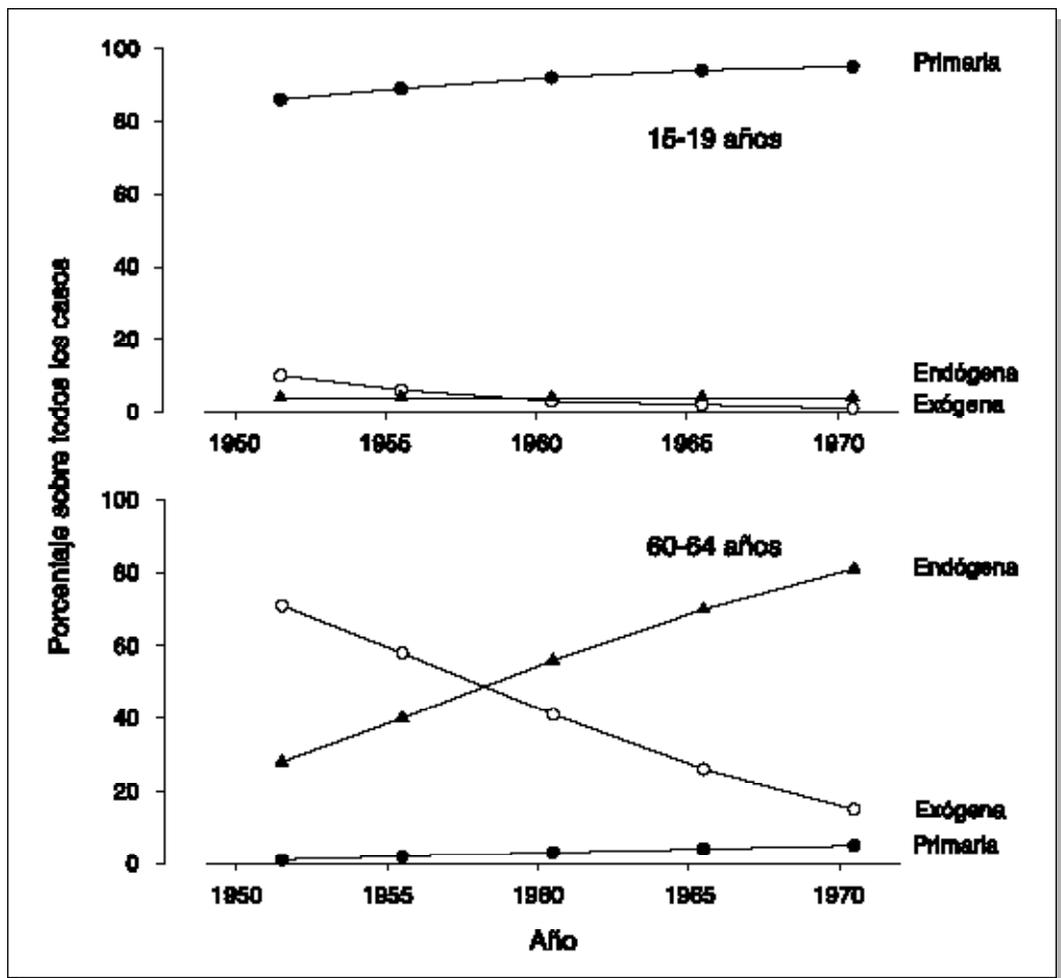


Figura 99. Proporción estimada de la contribución a la morbilidad tuberculosa, de la infección reciente (círculos negros), de la reactivación endógena (triángulos) y de la reinfección exógena (círculos blancos). Modelo diseñado a partir de los datos correspondientes a sujetos de sexo masculino de 15 a 19 y de 60 a 64 años de edad, Holanda [367].

Esta ha sido la situación, en general, en la mayoría de los países industrializados. El conocimiento de la contribución relativa de estos tres componentes a la morbilidad global de la tuberculosis, tiene importantes repercusiones programáticas. Mientras más alta es la proporción de casos atribuibles, ya sea a una infección reciente o a una reinfección exógena, y mientras más baja es la proporción de casos atribuibles a una reactivación endógena, más grandes serán las probabilidades de éxito de las intervenciones dirigidas a reducir la duración del período de contagio.

Los métodos moleculares para caracterizar cepas individuales de *M. tuberculosis* permiten la determinación real de la enfermedad que resulta de una infección reciente y de una reinfección tuberculosa, diferenciada de aquélla que resulta de una reactivación endógena. Usando técnicas tales como la tipificación por RFLP de las cepas de *M. tuberculosis*, en ciertas áreas de EEUU se ha demostrado que la tuberculosis que resulta de una infección recientemente adquirida ocurre con mucho más frecuencia que lo que se preveía.

En la ciudad de Nueva York, el 40% de los casos de tuberculosis eran atribuibles a una transmisión reciente [368] y un tercio en San Francisco [369]. Solamente en base a estos hechos, ha sido posible comprender que un mejoramiento de las medidas de control en la ciudad de Nueva York, hayan tenido un impacto inmediato en la incidencia de la tuberculosis [245].

Tuberculosis atribuible a M. bovis

Se cree que en los países industrializados, la tuberculosis causada por *M. bovis* es ahora poco frecuente. Sin embargo, el diagnóstico de laboratorio puede ser difícil [47] y en consecuencia puede existir una subdeclaración o más bien una clasificación errónea de los microorganismos como otras especies del complejo *M. tuberculosis*. Kleeberg revisó la frecuencia de la declaración de las infecciones por *M. bovis* [370]. En las primeras décadas del siglo veinte el bacilo tuberculoso bovino era declarado como responsable del 10 al 30% de las linfadenitis tuberculosas y de alrededor del 5% de los casos de tuberculosis pulmonar. En los años 1960, la proporción de casos decreció a menos de 1 a 2% en la mayoría de los países que informaban.

Epidemiología predictiva: perspectivas de la epidemia

Países industrializados

El curso de la epidemia de tuberculosis en los países industrializados será el resultado de múltiples factores. En la mayoría de los países de Europa occidental, se

espera que la infección con el VIH tendrá un escaso impacto ya que los segmentos de la población con riesgo particularmente elevado son remplazados rápidamente por cohortes que prácticamente no presentan infección tuberculosa. A pesar que la infección con el VIH puede causar un aumento de los casos de tuberculosis en los drogadictos infectados con el VIH, es poco probable que este exceso de morbilidad afecte en forma importante a la morbilidad de la población general nacida en esos países.

Harö realizó una proyección de la incidencia de la tuberculosis de Finlandia en base a un análisis histórico de la morbilidad tuberculosa en cohortes de año de nacimiento [271]. Estas proyecciones predicen una rápida disminución de la tuberculosis en la población nacida en Finlandia (figura 100). Entre los años 2015 y 2020 la incidencia esperada habrá caído a menos de un caso por un millón de habitantes.

Las proyecciones de Finlandia, probablemente son válidas para la población nacida en la mayor parte de los países de Europa occidental, con una reserva, no

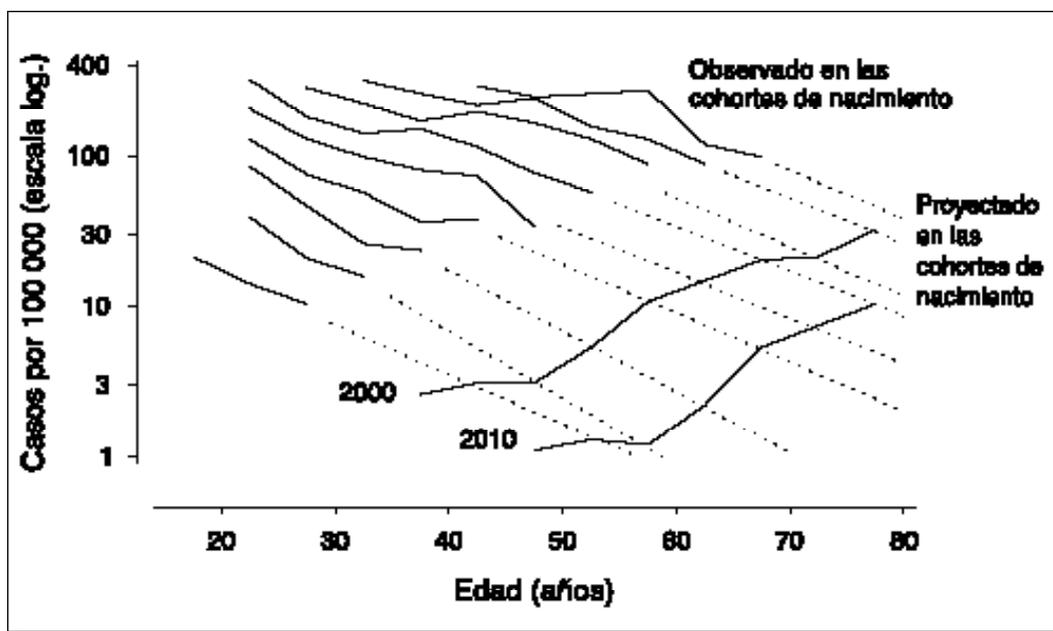


Figura 100. Proyección de las tasas de incidencia de tuberculosis respiratoria en sujetos del sexo masculino, en Finlandia, para los años 2000 y 2010. Los valores observados corresponden a los casos declarados de tuberculosis, según la edad, en cohortes de nacimiento de 5 años. Las líneas de puntos indican las proyecciones de la incidencia dentro de una misma cohorte. A partir de estas proyecciones, se deduce la incidencia esperada, según la edad, para los años 2000 y 2010 [271].

obstante: como se ha señalado, la migración internacional tiene un impacto creciente sobre las declaraciones de tuberculosis en los países industrializados. Así, en muchos de estos países, la morbilidad tuberculosa puede seguir disminuyendo, estabilizarse o aun aumentar, dependiendo de la extensión de las migraciones y del origen de los inmigrantes. El riesgo de infección proveniente de los casos de la población nacida en el país está disminuyendo rápidamente, pero, la contribución a la transmisión proveniente de los casos de la población inmigrante se hará relativamente más importante. En Holanda, se estimó que en el período 1993-1995, un poco menos de un quinto de los casos de la población holandesa eran el resultado de una transmisión reciente proveniente de una fuente no holandesa [304]. La magnitud absoluta de casos que resulta de este tipo de transmisión es relativamente pequeña y, probablemente, va a permanecer así, pero se espera que su contribución relativa va a frenar la tendencia natural de autoeliminación de la tuberculosis en los países concernidos.

En los países multiétnicos, como Estados Unidos, se ha demostrado que el relajamiento en el control de la tuberculosis puede conducir a su resurgimiento en los grupos étnico-raciales con más alta prevalencia de infección tuberculosa que la población general. Esto puede ser particularmente importante si se acumulan varios factores que favorecen la transmisión de los bacilos y la progresión de la infección a la enfermedad. Estas experiencias, especialmente aquéllas de la ciudad de Nueva York, también demuestran que las medidas adecuadas de control pueden tener una clara influencia en el curso de la epidemia.

Países de escasos recursos económicos

La tuberculosis y la infección con el VIH son dos afecciones que se encuentran intrínsecamente ligadas, puesto que la prevención de la primera depende precariamente de la integridad del sistema inmune celular, mientras que la última destruye precisamente ese sistema. En consecuencia, es muy probable que la situación de la epidemia de tuberculosis se empeore en un futuro cercano en muchos países de escasos recursos económicos. En los países que tienen actualmente una prevalencia elevada de infección tuberculosa en los grupos de edad joven, pero que no están seriamente afectados por la pandemia de VIH, la situación permanece precaria. La evolución de la epidemia en tales países dependerá considerablemente del éxito de la implementación de las estrategias de control tendientes a reducir el riesgo de infección en la comunidad lo más rápidamente posible.

Un modelo que pretende predecir la magnitud futura del problema de la tuberculosis en África subsahariana, sugiere que, aun con las hipótesis más optimistas,

la tuberculosis aumentará en 50 a 60% entre 1980 y 2000 [371]. En este modelo, incluso los escenarios con un aumento de diez veces los casos con baciloscopia positiva no son completamente inverosímiles.

Un análisis emprendido por la OMS en 1993 intenta hacer una proyección del desarrollo de la incidencia de la tuberculosis en varias regiones del mundo. Las proyecciones consideraban el estado actual de las medidas de control, el crecimiento demográfico, el impacto de la infección con el VIH y otros factores [289]. Las perspectivas para África subsahariana contrastan con las de los países industrializados (figura 101).

Con los esfuerzos actuales de control y sin un aporte adicional de recursos para controlar la transmisión proveniente de los nuevos casos contagiosos de tuberculosis ni para diagnosticar estos últimos en forma rápida, la situación mundial de la tuberculosis probablemente se va a empeorar en los años venideros, como ha sido predicho por el modelo de Dye y colaboradores de la OMS [126]. La amenaza es particularmente grave para los países ya afectados severamente por la pandemia VIH y cuyos programas de control de la tuberculosis son actualmente ineficaces.

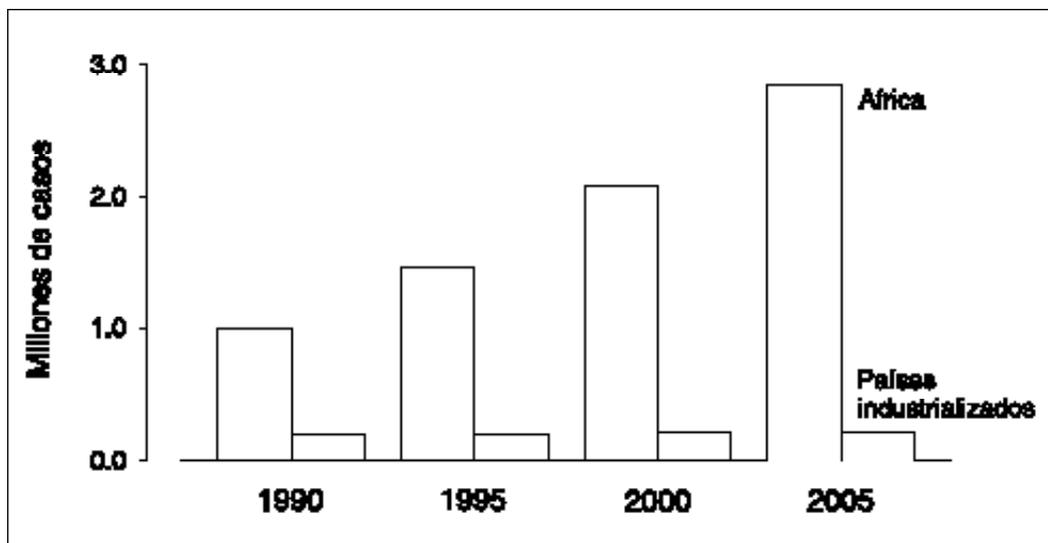


Figura 101. Proyecciones de la Organización Mundial de la Salud para la incidencia de la tuberculosis, comparando África con los países altamente industrializados, para los años 1990-2005 [289].

CAPÍTULO 4

La muerte por tuberculosis

La mortalidad por tuberculosis es el indicador más antiguo de la epidemia de tuberculosis, registrado en los países industrializados. Por el contrario, la información sistemática sobre las muertes se registra raramente o nunca en los países de escasos recursos económicos. Cuando se interpretan las cifras de mortalidad o de letalidad de los casos se deben tomar ciertas precauciones.

En algunos países la mortalidad por tuberculosis se ha registrado durante varios siglos, mucho antes que se hubiera identificado la naturaleza infecciosa de la enfermedad y su agente causal. La determinación de la tuberculosis como causa de muerte, particularmente en las fuentes de datos más antiguas está lejos de ser certera.

En la segunda mitad del siglo veinte, la quimioterapia redujo notablemente la letalidad de los casos. Así, en muchos países industrializados, la mortalidad se convirtió en un indicador más bien frágil de la extensión del problema. Por otra parte, las estadísticas de los países industrializados obtienen la información a partir de los certificados de defunción, una fuente que está sujeta a múltiples errores posibles [372, 373].

Epidemiología etiológica: factores de riesgo de muerte por tuberculosis (letalidad)

El riesgo de morir de tuberculosis depende de la localización y del tipo de enfermedad, así como del tiempo transcurrido antes del diagnóstico. En la era prequimioterápica, la letalidad de los casos de meningitis tuberculosa se aproximaba al 100% [374, 375]. Por otra parte, la tuberculosis de los ganglios linfáticos es relativamente benigna en términos de letalidad [160], al menos que se complique con tuberculosis en otras localizaciones o con una diseminación linfohematógena.

Desde el punto de vista epidemiológico, la muerte por tuberculosis pulmonar es la más significativa y esta localización es la causa de la mayoría de las muertes por

tuberculosis. La forma de la tuberculosis pulmonar es de gran importancia, puesto que la tuberculosis con baciloscopia positiva tiene una mortalidad mucho más elevada que aquélla con baciloscopia negativa. Esto ha sido ilustrado con un seguimiento a largo plazo de los pacientes hospitalizados en un sanatorio suizo entre 1912 y 1927, en el cual la letalidad era próxima del 60% en los casos de tuberculosis “abierta”, comparados con 10 a 15% en los casos de tuberculosis “cerrada”; (figura 102) [376].

Varios estudios de la era prequimioterápica han puesto en evidencia la alta mortalidad de la tuberculosis con baciloscopia positiva [129, 377, 382]. Tres ejemplos, del Reino Unido [380], Suecia [129] y Dinamarca [382] muestran que alrededor de un tercio de los pacientes con baciloscopia positiva habían fallecido un año después del diagnóstico y que a los 5 años habían fallecido entre la mitad y los dos tercios de los pacientes (figura 103).

El pronóstico de la tuberculosis ha mejorado apreciablemente con el advenimiento de la quimioterapia. Sin embargo, la letalidad de los casos de tuberculosis continúa siendo inaceptablemente alta por varias razones.

Es difícil determinar la cantidad de pacientes que mueren de una tuberculosis no diagnosticada puesto que, en su mayoría, estos casos no serán jamás conocidos.

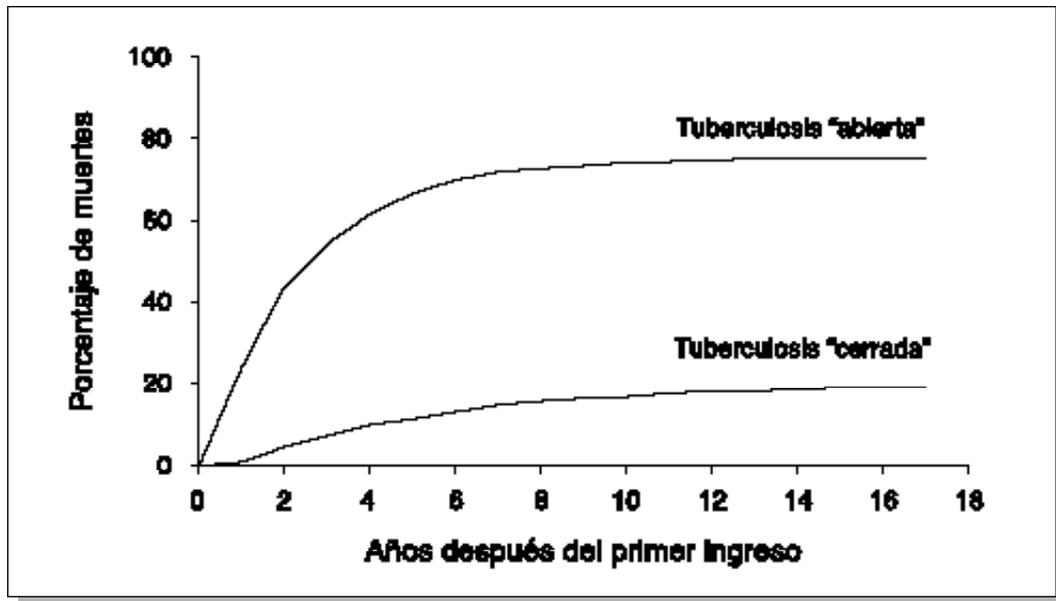


Figura 102. Letalidad acumulativa, en seguimiento a largo plazo del destino en pacientes de tuberculosis pulmonar, sin tratamiento específico, en un sanatorio de Suiza, según los hallazgos bacteriológicos iniciales [376].

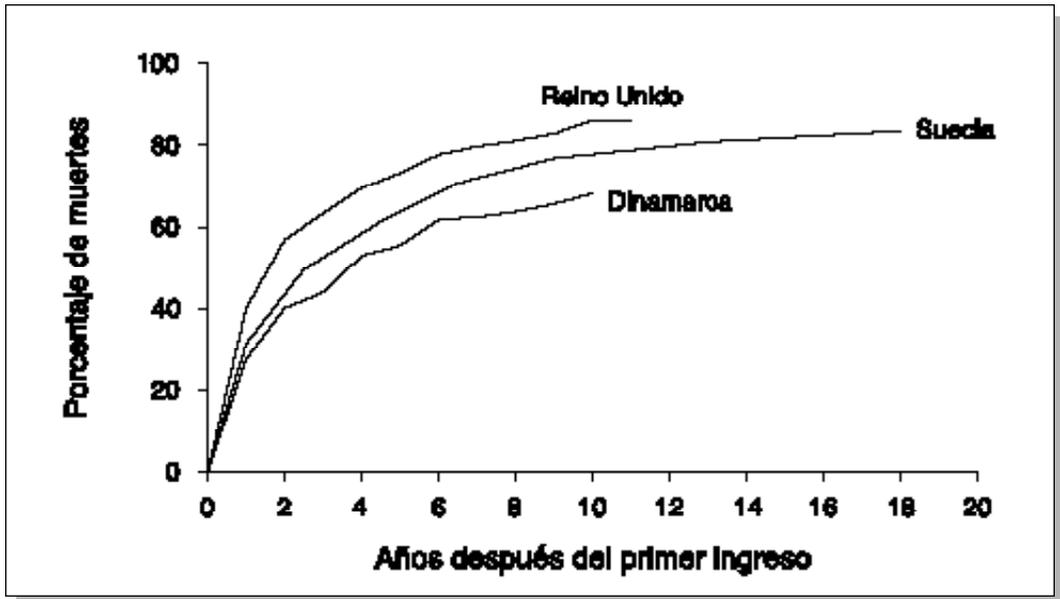


Figura 103. Letalidad acumulativa de los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, no tratados, en el Reino Unido 1928-1938 [380], Suecia 1910-1934 (15 a 29 años de edad) [129] y Dinamarca 1925-1929 (16 a 25 años de edad) [382].

Sin embargo, la importancia relativa del problema ha sido abordada en varios estudios. En un período de cuatro años, de 1985 a 1988, el 5% de todos los casos de tuberculosis declarados en EEUU, no había recibido nunca un tratamiento [383]. La proporción de casos diagnosticados en el momento de la muerte aumentaba con la edad (figura 104) y era del 15 al 20% para la tuberculosis miliar, meníngea y peritoneal. Este estudio no distinguía entre los casos identificados sólo por la autopsia y aquéllos con sospecha clínica y cuyo diagnóstico definitivo fue confirmado solamente después del fallecimiento del paciente.

Por otros estudios se sabe que ambas situaciones se producen [143, 349, 384, 385]. Varios estudios de autopsias han revelado que la tuberculosis puede pasar totalmente desapercibida y nunca sospechada [385-388]. En tres estudios diferentes, la tuberculosis era la causa subyacente o contribuyente de la muerte en más del 50% de los casos no identificados hasta el momento de la autopsia [384, 385, 389]. Se ha demostrado también que la letalidad varía en función de la especialidad del médico que hace el diagnóstico [390].

El hecho de no diagnosticar la tuberculosis puede tener como resultado, no sólo la muerte del paciente, sino que también, en los casos de tuberculosis pulmonar,

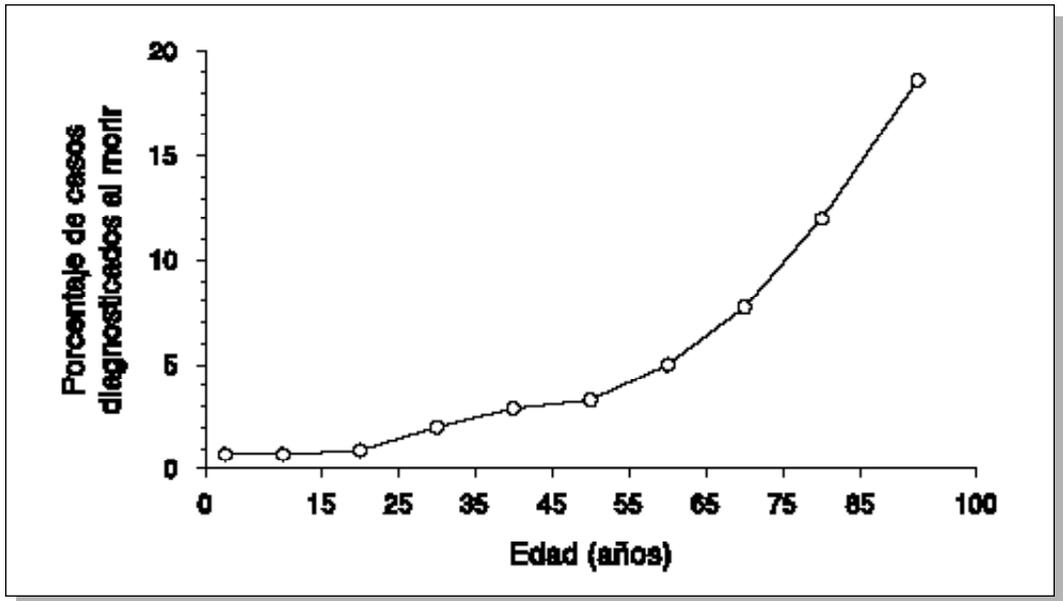


Figura 104. Proporción de casos de tuberculosis diagnosticados después de la muerte, según la edad, Estados Unidos, 1985-1988 [383].

contribuir a una transmisión desconocida a la familia, los amigos, el personal de salud y otros contactos. En un estudio en Baltimore, a principios de los años 1960, el 44% de los casos registrados por primera vez en el momento de la muerte se consideraron que habían sido contagiosos [391]. Las personas infectadas por los casos de tuberculosis pulmonar no diagnosticados quedan fuera del alcance de las medidas preventivas.

En los países industrializados, ciertos informes indican que la inmensa mayoría de los pacientes declarados o diagnosticados en el momento de la muerte habían sido hospitalizados antes de morir [384, 387, 391], lo que indica que se perdió una oportunidad de evitar esas muertes. Las razones que impiden el diagnóstico comprenden la omisión de las medidas diagnósticas para confirmar una tuberculosis [373, 392, 393] y la confusión entre los síntomas y signos clínicos y radiológicos de la tuberculosis y aquéllos del cáncer, la neumonía u otras afecciones [387].

Estudios recientes de pacientes tuberculosos infectados con el VIH han mostrado que las muertes resultantes del retardo del diagnóstico de la tuberculosis podrían ser evitadas si se obtuviera un número adecuado de muestras para análisis de laboratorio y si se hubiera administrado un tratamiento empírico antituberculoso a los pacientes sintomáticos con radiografías sugerentes de tuberculosis [394-396].

Una vez diagnosticada la tuberculosis, el resultado depende de la calidad del tratamiento. Un estudio en North Arcot, India, demostró claramente este aspecto [397]. Los pacientes tenían más probabilidades de morir mientras menos tomaban los medicamentos prescritos y este fenómeno aumentaba con la edad (figura 105).

Epidemiología descriptiva: mortalidad

Los datos sobre la mortalidad por tuberculosis han sido recolectados desde hace mucho tiempo en muchos países industrializados [398-401]. Los datos disponibles sugieren que la mortalidad por tuberculosis en Inglaterra empezó a aumentar en el siglo XVI y llegó a un máximo en Londres, probablemente antes de 1750 (figura 106) [399].

En las capitales de Europa occidental, la epidemia de tuberculosis alcanzó su máximo en la primera mitad del siglo XIX y en aquéllas de Europa del Este algunas décadas más tarde. Aunque la precisión del diagnóstico era limitada y la recolección de datos irregular, la tendencia general es obvia. Se puede concluir justificadamente que la epidemia de tuberculosis en Europa occidental se expandió por lo menos durante 300 años y que, en su cúspide, costó la vida del 1% de la población por año.

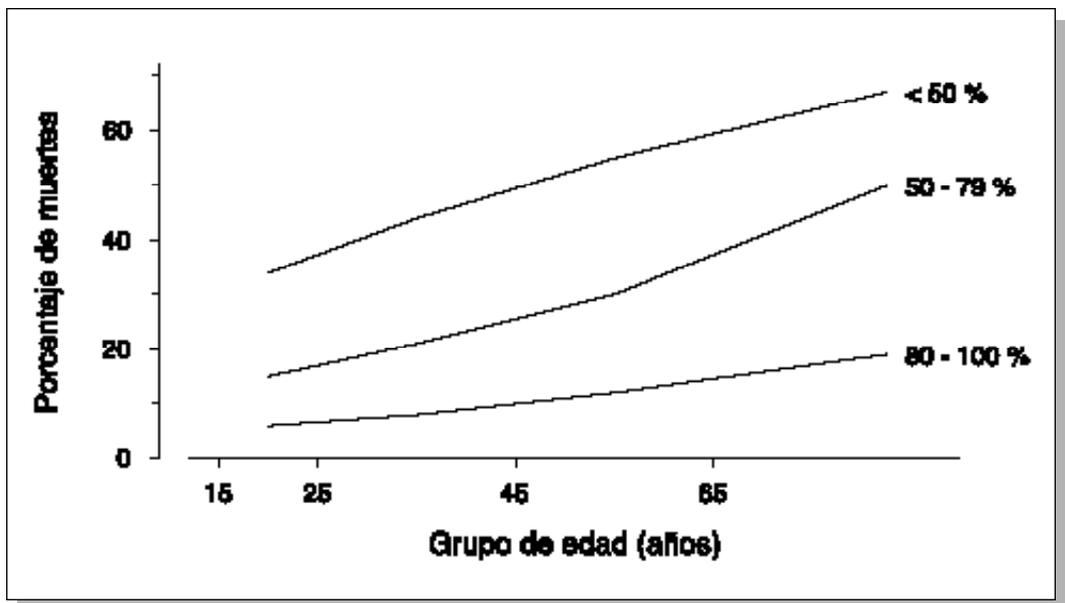


Figura 105. Proporción de muertes por tuberculosis pulmonar en pacientes con tratamiento que contiene rifampicina, 6 a 36 meses después del comienzo del tratamiento, según la edad y la cantidad de medicamentos tomados, North Arcot, India [397].

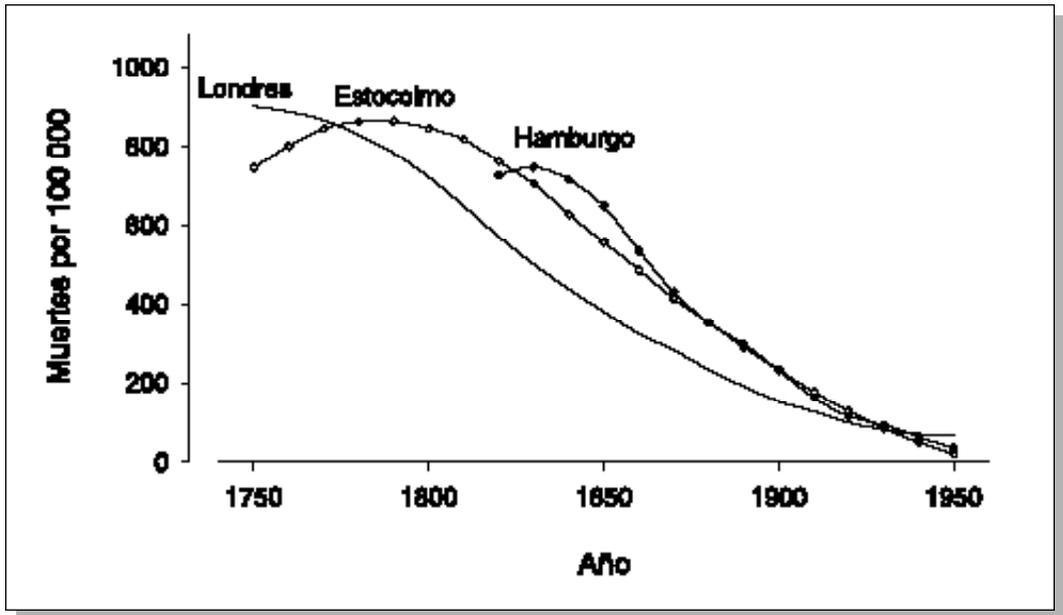


Figura 106. Tasas de mortalidad por tuberculosis en Londres, Estocolmo y Hamburgo, estimadas a partir de los datos disponibles. Figura reproducida con la autorización de la American Thoracic Society/American Lung Association [399].

Los datos de los países industrializados durante el siglo XX muestran que la mortalidad declinó progresivamente, pero cada una de las guerras mundiales tuvieron como resultado un aumento de la mortalidad [402, 403]. Los datos provenientes de Alemania en el período entre 1892 y 1940 son particularmente instructivos (figura 107) [402]. La mortalidad por tuberculosis aumentó rápidamente desde el comienzo de la Primera Guerra Mundial y luego cayó para tomar el ritmo de disminución anterior. Así, la tendencia a largo plazo de la mortalidad permaneció inalterada por la epidemia durante la guerra. Se puede concluir que, muy probablemente el riesgo de infección continuó disminuyendo durante la guerra y que el aumento de la mortalidad, que con mucha probabilidad ocurrió (pero que no fue medido) estaba asociado a una letalidad de los casos aumentada y acelerada, lo que impidió un exceso de transmisión [122].

Habitualmente, los datos de mortalidad específicos por edad, se presentan de manera transversal, tal como son recolectados en un año dado. Andvord, de Noruega, fue el primero que señaló que los datos transversales de mortalidad dan una imagen incompleta de la epidemiología de la tuberculosis y que era mucho más informativo hacer un análisis por cohortes de año de nacimiento [273-275].

Al analizar transversalmente los datos de mortalidad por tuberculosis de Massachusetts, Frost constató que la tasa de mortalidad era relativamente constante por encima de los 30 años de edad [276]. Sin embargo, dentro de cada cohorte por año de nacimiento, la mortalidad por tuberculosis presentaba un pico en los lactantes y entre los 20 y 30 años. Los datos de mortalidad de la tuberculosis respiratoria en Suiza, son ilustrativos de la situación en los países industrializados, donde se encuentra disponible esta información. Por ejemplo, los datos transversales muestran que en cada década sucesiva la mortalidad por tuberculosis disminuía, pero a partir de 1901, en los hombres, se constató un aumento con la edad (figura 108) [404].

En las mujeres, se observaron dos picos, uno en las adultas jóvenes y el otro en las edades avanzadas (figura 109). Es evidente que las tasas elevadas observadas en las edades avanzadas en el análisis transversal de los datos, es sólo el reflejo del residuo de una mortalidad mucho más elevada experimentada por la cohorte cuando ésta era mucho más joven.

Tres factores importantes determinan las características de la mortalidad. Estos son: las diferencias en la mortalidad en función de la edad, las diferencias al interior de cada cohorte y las diferencias en períodos o acontecimientos particulares, tales como las guerras.

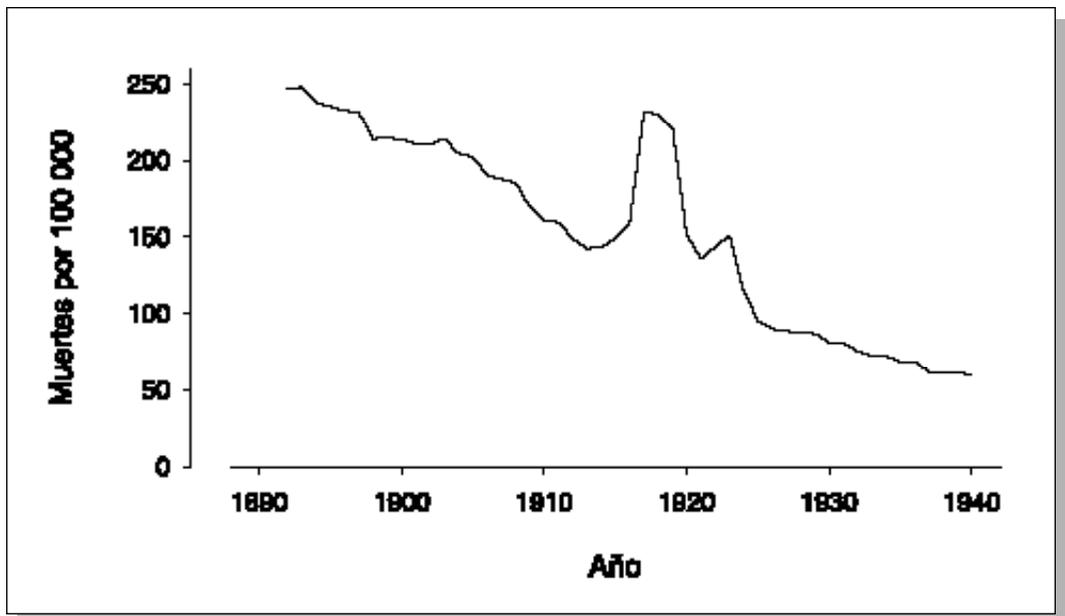


Figura 107. Tasas de mortalidad por tuberculosis en Alemania, 1892-1940. Figura reproducida con la autorización de la Georg Thieme Verlag [402].

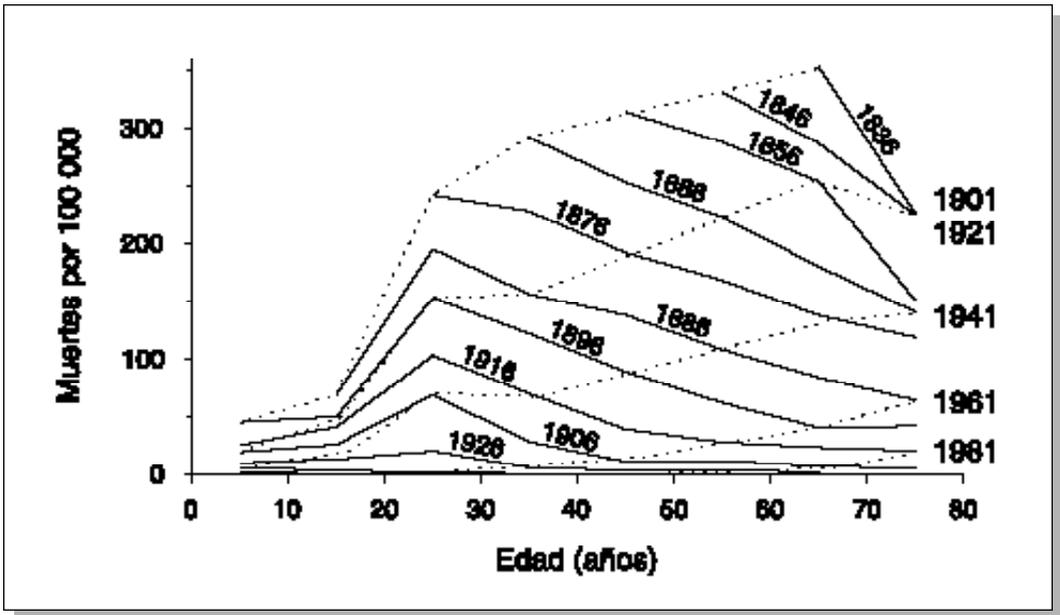


Figura 108. Tasas de mortalidad por tuberculosis respiratoria en sujetos de sexo masculino, según la edad, 1901-1981, Suiza. Las líneas de puntos muestran los datos analizados transversalmente y las líneas enteras los datos analizados por cohortes de año de nacimiento. Figura reproducida con la autorización de la Birkhäuser Publishing Ltd. [404].

Los estudios transversales de mortalidad solos, no son capaces de contar toda la historia. Las diferencias específicas en función de la edad en cada cohorte son evidentes e indican, por ejemplo en Suiza, que a través de todo el período de observación, la tuberculosis hizo pagar su más alto tributo a los adultos jóvenes, dentro de cada cohorte sucesiva. En el ejemplo de Suiza, cada cohorte sucesiva experimenta cada vez menos mortalidad (figuras 108 y 109) [404]. Esta manera de observar los datos permite también mirar mucho más lejos en el pasado que el análisis transversal. En este ejemplo, se dispuso del primer estudio transversal en 1901. No obstante, el enfoque por cohortes sugiere que la mortalidad por tuberculosis en Suiza había comenzado a disminuir mucho antes.

Lo esencial del enfoque por períodos es el grado de paralelismo observado entre las curvas dadas por las cohortes sucesivas. Una distorsión causada por una desviación del paralelismo indica la importancia de acontecimientos periódicos o puntuales que modifican la mortalidad por tuberculosis. El modelo propuesto por Collins [405] y su análisis de los datos de Inglaterra y Gales sugiere que la introducción de medidas médicas, si bien produce una influencia notable en

dicho período, es responsable de una disminución de sólo 2 ó 3% del total de la disminución de la mortalidad por tuberculosis respiratoria. En otras palabras, la tendencia evolutiva por cohorte sugiere una disminución continua de la mortalidad por tuberculosis, aun en ausencia de medidas médicas.

Estimaciones del tributo mundial de muertes por tuberculosis habían dado cifras del orden de 2,5 millones por año [288] pero, más recientemente, la OMS ha revisado estas estimaciones, que ahora son del orden de 1,5 millones de muertes por año [406].

Epidemiología predictiva: tributo esperado de muertes por tuberculosis

Debido a que la letalidad de los casos está estrechamente vinculada a la disponibilidad de una quimioterapia oportuna y eficaz de los casos clínicamente manifiestos de tuberculosis, especialmente de aquéllos con baciloscopia positiva, la magnitud de la mortalidad por tuberculosis en el futuro dependerá no tanto de la epidemiología de la enfermedad sino más bien de la disponibilidad de un tratamiento eficaz.

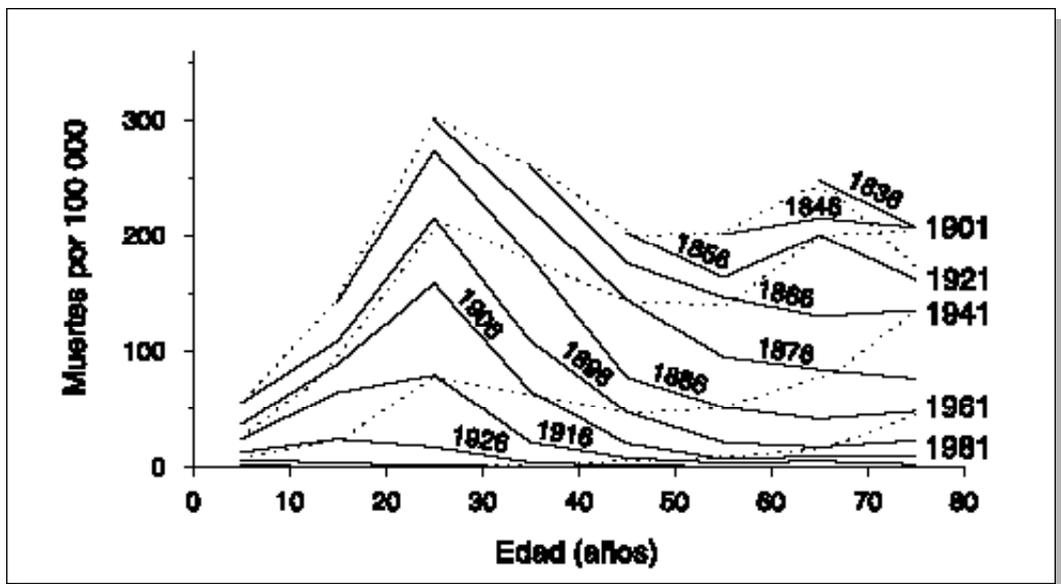


Figure 109. Tasas de mortalidad por tuberculosis respiratoria en sujetos de sexo femenino, según la edad, 1901-1981, Suiza. Las líneas de puntos muestran los datos analizados transversalmente y las líneas enteras los datos analizados por cohortes de año de nacimiento. Figura reproducida con la autorización de la Birkhäuser Publishing Ltd. [404].

La OMS ha dado estimaciones sobre las muertes atribuibles a la tuberculosis para los años 1990-2000 [289]. Estas estimaciones se basan en la hipótesis que la implementación de las estrategias de intervención permanecerá la misma que aquella vigente en 1990, durante todo el período estudiado. Según estas estimaciones, menos del 1% de las muertes ocurren en los países industrializados. En África se espera un aumento desproporcionado de la mortalidad (figura 110).

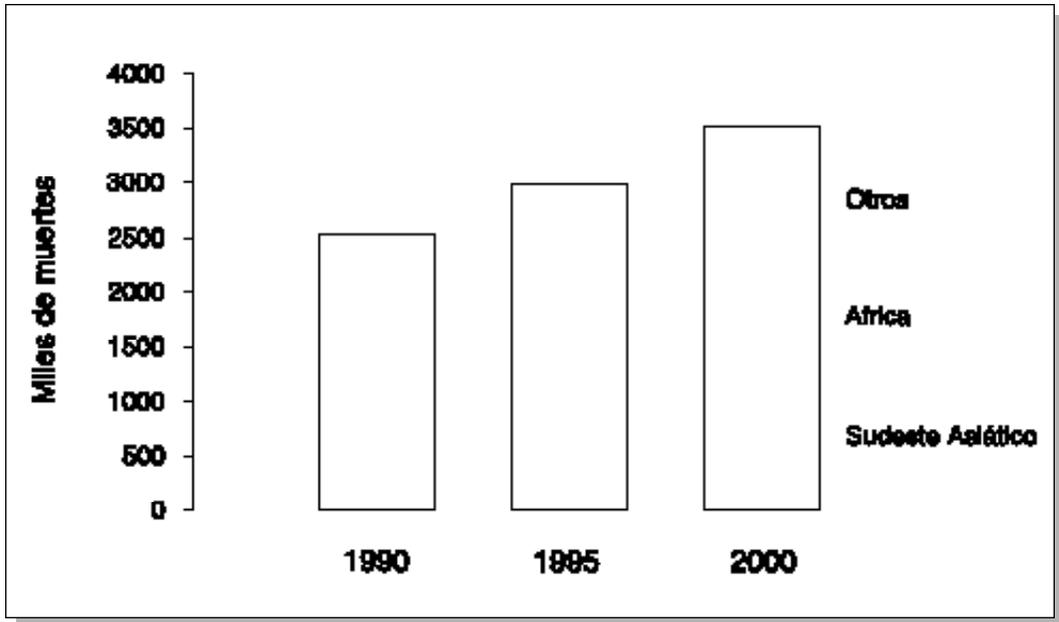


Figura 110. Estimación del número anual de muertes por tuberculosis, 1990-2000, Organización Mundial de la Salud [289].

Resumen y conclusiones

En el cuadro 3 se muestra un resumen de la epidemiología de la tuberculosis según el tipo de aspecto epidemiológico en el modelo de la tuberculosis.

Exposición

Una exposición significativa depende de la presencia de casos incidentes, pero existen factores modificadores importantes que determinan la magnitud de la exposición. Estos son en particular la duración de la contagiosidad y el número de interacciones entre los contactos y los casos contagiosos por unidad de tiempo. Estos factores pueden variar en forma importante según las diferentes poblaciones, épocas, densidad de la población, condiciones climáticas, etc.

Infección

La tuberculosis es transmitida esencialmente por vía aérea. La leche contaminada con *M. bovis* puede ser una importante fuente de infección en la comunidad, pero parece que su contribución a la morbilidad total de la tuberculosis es generalmente baja. La tuberculosis no es una enfermedad fácilmente transmisible como otras enfermedades comunicables por vía aérea. El número de bacilos expulsados por un paciente tuberculoso determina el número de personas que el paciente es capaz de infectar. Los pacientes tuberculosos con baciloscopia positiva son las fuentes más importantes de infección en la comunidad.

Para un individuo susceptible, el riesgo de ser infectado depende de la densidad de bacilos tuberculosos en el aire inhalado y de la duración de la exposición a ese aire. Así, la ventilación es importante para reducir la concentración de núcleos de gotitas contagiosas en el aire. Estos núcleos de gotitas contagiosas pueden permanecer suspendidos en el aire al interior de una habitación durante un largo tiempo, conservando su potencial de contagiosidad, mientras que al exterior, la exposición a los rayos ultravioleta de la luz solar, provoca, en general, rápidamente, la muerte de los bacilos.

Cuadro 3. Resumen de la epidemiología de la tuberculosis

Tipo de epidemiología	Exposición	Infección
Etiológica	<ul style="list-style-type: none"> ● Incidencia ● Duración de la contagiosidad ● Contactos/unidad de tiempo 	<p>P/V x Δt</p> <ul style="list-style-type: none"> ● P: Número de partículas infecciosas expulsadas en un espacio aéreo compartido – factor exógeno, determinantes de la fuente de infección (localización de la enfermedad; aerosolización, carga bacteriana) ● V: Volumen del espacio aéreo compartido ● Δt : Duración de la exposición
Descriptiva	<p>¿? – No sujeta a cuantificación (no se dispone de herramientas de medición)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Método: prueba de tuberculina ● Aspectos metodológicos – características operacionales de la prueba de tuberculina ● En los países de escasos recursos más de la mitad de la población productiva está infectada ● En los países industrializados la mitad de las personas infectadas son de edad avanzada, 1/10 o menos de la población productiva está infectada ● Prevalencia mundial de la infección tuberculosa: 1/3 de la población
Predictiva	<p>Depende de las posibilidades de modificar las covariantes etiológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Modelización del riesgo de infección ● Tendencias: rápidamente decreciente en los países industrializados, lentamente decreciente en los países de escasos recursos, probablemente en aumento en varios países de escasos recursos afectados por el VIH

Enfermedad	Muerte
<p>Principales factores de riesgo (endógenos):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tiempo transcurrido desde la infección ● Infección por el VIH ● Tuberculosis previa no tratada o mal tratada ● Otros factores, p. ej., edad, sexo, malnutrición, diabetes, silicosis, cáncer, factores genéticos, etc. 	<p>Principales factores de riesgo de letalidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Localización de la enfermedad ● Demora en el diagnóstico y tratamiento ● Edad
<ul style="list-style-type: none"> ● Riesgo de la enfermedad más alto en adultos jóvenes ● Disminución de la morbilidad a largo plazo en la población autóctona en los países industrializados, con perturbaciones menores ● Aumento de la proporción de tuberculosis asociada a la migración internacional, en los países industrializados ● Disminución demasiado lenta de la morbilidad en muchos países de escasos recursos, aumento exponencial en algunos de ellos afectados por el VIH ● 7,5 a 8 millones de nuevos casos estimados por año 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad más alta en los adultos jóvenes ● En los países industrializados, la epidemia que se expande desde hace 300 años está llegando a su fin ● Países de escasos recursos: no hay información ● Estimaciones oficiales de 1,5 millones de muertes/año, difíciles de verificar
<ul style="list-style-type: none"> ● Perspectivas sombrías para los países con alta prevalencia actual de infección tuberculosa en los segmentos jóvenes de la población y epidemia de VIH concomitante ● Equilibrio crítico en países con alta prevalencia de infección tuberculosa en la población joven, pero con baja prevalencia de infección con el VIH ● Excelentes perspectivas para la población autóctona de la mayoría de los países industrializados 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducida a tasas insignificantes en la población autóctona de los países industrializados ● En los países de escasos recursos depende de la importancia de la morbilidad y de la implementación de programas

Teóricamente, la incidencia de la infección es el parámetro epidemiológico que proporciona la mejor información, puesto que señala la extensión de la transmisión en la comunidad en el momento de la medición. Habitualmente no se puede medir la incidencia de la infección, pero es posible deducir a partir de una aproximación de este parámetro que es el riesgo promedio de infección anual calculado por medio de las encuestas de tuberculina. Este se ha transformado en una de las herramientas más apreciadas de la epidemiología de la tuberculosis. Desafortunadamente, la prueba de tuberculina presenta diversos problemas de naturaleza técnica, incluyendo la selección, de una tuberculina estandarizada, la técnica de administración y la lectura de los resultados de la prueba. Aun si todos los obstáculos son superados, a menudo es extremadamente difícil interpretar los resultados y obtener una estimación de la prevalencia de la infección. La sensibilización a las micobacterias ambientales y el BCG *M. bovis* tienen como consecuencia reacciones cruzadas con la tuberculina estándar. Mientras más alta es esta sensibilización y más baja la prevalencia de la verdadera infección con el bacilo tuberculoso, más difícil se hará la distinción entre la situación real y estos factores interferentes.

Aun si la determinación de la prevalencia de la infección fuera exitosa, el cálculo del riesgo de infección a partir de una o dos encuestas tuberculínicas secuenciales, sólo da información sobre la amplitud de la transmisión en algún momento del pasado, determinado por la edad de los sujetos sometidos a la prueba. Debido a estas características “promediales”, el riesgo de infección no puede detectar cambios a corto plazo.

El conocimiento del riesgo de infección no puede dar información precisa sobre la incidencia de casos esperada. Sólo puede expresar la extensión con la cual estos casos son capaces de transmitir el bacilo tuberculoso dentro de la comunidad. Esto depende del número de casos contagiosos, de la duración de la contagiosidad, de las características de la exposición y de la población expuesta.

Sin embargo, la determinación del riesgo de infección ha sido utilizada regularmente para comparar la extensión del problema de la tuberculosis en diversas poblaciones. Si es técnicamente interpretable, es el único medio disponible para indicar la extensión de la transmisión ocurrida, en promedio, en períodos específicos del pasado. Es útil para hacer estimaciones globales del nivel del problema de la tuberculosis en una comunidad y de la tendencia en períodos relativamente largos.

La infección está distribuida en el mundo de manera desigual. En la mayoría de los países industrializados, una gran proporción de la población de más de 65 años de edad permanece infectada, mientras que las generaciones más jóvenes están cada vez más libres de infección, debido a que el riesgo de infección ha disminuido

rápidamente en las últimas décadas, pasando de niveles muy altos a niveles muy bajos. Al contrario, en muchos países de Asia, África y América Latina, el riesgo de infección sigue estando a niveles más altos que en los países industrializados y la tendencia disminuye lentamente o no disminuye.

Estimaciones actuales sugieren que alrededor de un tercio de la población del mundo está infectada con *M. tuberculosis*. En los países industrializados, la carga de la infección se encuentra en las personas de edad avanzada, mientras que en los países de escasos recursos económicos, la gran mayoría de las personas infectadas pertenecen a los grupo de edad económicamente más productivos y reproductivos.

Para mejorar la situación epidemiológica, se requerirán medios que puedan reducir el riesgo de infección en la comunidad. Esto provocará un efecto de cohorte, que tendrá como resultado la reducción del reservorio de personas infectadas, reemplazando cohortes fuertemente infectadas por cohortes cada vez menos infectadas. La reducción del riesgo de infección implica tanto la identificación oportuna de los casos contagiosos y el tratamiento curativo de los casos identificados. Este último punto es importante, puesto que el tratamiento inadecuado puede prolongar la vida, pero creando pacientes que eliminan bacilos tuberculosos durante períodos prolongados. Además, en tales pacientes, es probable que los bacilos sean cada vez más frecuentemente resistentes a los medicamentos utilizados en los protocolos estándar de tratamiento, lo que conduce, a su vez, a fracasos subsecuentes del tratamiento en los pacientes que desarrollan una tuberculosis clínica después de haber sido infectados con bacilos provenientes de tales excretores crónicos.

Enfermedad

Se ha identificado una multitud de factores de riesgo en la progresión de la infección latente subclínica con *M. tuberculosis* a la enfermedad clínica. Para los fines prácticos, los tres factores más importantes son la coinfección con el VIH, la infección reciente con el bacilo tuberculoso y la presencia de lesiones de una tuberculosis previa jamás tratada. Globalmente, el bajo peso corporal puede ser de una importancia epidemiológica considerable, debido a su alta prevalencia, sobre todo en los países de escasos recursos económicos. Otros factores tales como el cortocircuito yeyuno-ileal, se pueden considerar como curiosidades epidemiológicas.

En los países industrializados, la tuberculosis disminuyó notablemente en siglo XX y se encuentra al borde de la eliminación en la población nacida en muchos de esos países. Sin embargo, el aumento de la migración internacional va

a contribuir al mantenimiento de la morbilidad en muchos de esos países. También se pueden observar grandes diferencias en la frecuencia de la enfermedad dentro de los países industrializados, afectando de manera desproporcionada a los pobres y en países como EEUU, a las minorías étnicas.

En estas últimas, la tuberculosis sigue siendo en gran medida una enfermedad de los jóvenes, mientras que en la mayor parte de Europa, en la población blanca no hispánica de EEUU y en la población no autóctona (pero nacida en el país) de otros países ricos como Australia, Nueva Zelanda y Canadá, la tuberculosis se ha transformado en una enfermedad de la edad avanzada. En los segmentos de la población con una gran proporción de jóvenes que sigue estando infectada con el bacilo tuberculoso, la epidemia VIH está causando un resurgimiento de la tuberculosis, tanto en los países ricos como en los pobres. En muchos países industrializados, la proporción de casos nacidos en el extranjero, aumenta constantemente.

La distribución de la tuberculosis es muy desigual a través del mundo. De los 7,5 a 8 millones de casos estimados que emergen cada año en el mundo, sólo el 5% ocurre en los países industrializados. La pandemia VIH está empeorando drásticamente la situación de la tuberculosis en los países con alta prevalencia de infección con *M. tuberculosis* en los grupos jóvenes y con alta incidencia y prevalencia de infección con el VIH. Actualmente, este es el caso, en particular, de África subsahariana. El VIH puede alterar el curso de la tuberculosis, directamente, conduciendo a la reactivación de una infección latente o provocando una progresión directa de una nueva infección a la enfermedad, dependiendo de lo que ocurre primero, la infección con VIH o con *M. tuberculosis*. Aun más alarmante, desde el punto de vista epidemiológico, es el peligro inherente al exceso de casos causado por estos mecanismos, puesto que, probablemente resultarán en una ruptura de la tendencia decreciente del riesgo de infección con *M. tuberculosis* constatada en el pasado.

Muerte

La letalidad de los casos de tuberculosis está en gran parte determinada por la localización y el tipo de enfermedad y por la adecuada y oportuna intervención. La tuberculosis con baciloscopia positiva no tratada conduce a la muerte en el 30 a 40% de los casos dentro del primer año y acumulativamente mata a aproximadamente el 50-70% de los casos en el lapso de 5 a 7 años. La tuberculosis no diagnosticada no es rara ni en los países de escasos recursos económicos ni en los países industrializados.

En los países industrializados, la disminución de la frecuencia de la enfermedad hace que ella pase a menudo desapercibida, llevando a una muerte innecesaria y, en el caso de la tuberculosis pulmonar, a una transmisión no reconocida del bacilo tuberculoso.

Los datos de mortalidad por tuberculosis indican que la epidemia actual de tuberculosis en los países industrializados se ha extendido durante varios siglos, habiendo alcanzado su máximo en diferentes países europeos entre los finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX. La tasa de mortalidad por tuberculosis ya no es un índice epidemiológico útil, en gran parte porque la muerte por tuberculosis es un hecho raro en la mayoría de los países industrializados y porque, en general no es fiablemente registrada y declarada en los países de escasos recursos económicos.

Se estima actualmente que 1,5 millones de personas mueren por tuberculosis cada año.

La medida en la cual la tuberculosis seguirá matando, dependerá en gran parte de la medida con la cual las modernas estrategias de intervención estarán disponibles en los países de escasos recursos de todo el mundo.

Referencias bibliográficas

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14th edition). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981; 123: 343-58.
2. Rieder HL. Opportunity for exposure and risk of infection: the fuel for the tuberculosis pandemic. (Editorial). *Infection*, 1995; 23: 1-4.
3. Comstock GW, Cauthen GM. Epidemiology of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis. A comprehensive international approach. Edition 1.* New York: Marcel Dekker Inc., 1993: 23-48.
4. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle*, 1976; 57: 275-99.
5. Styblo K, Daňková D, Drápela J, Calliová J, Jezek Z, Krivánek J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 37: 819-74.
6. Krivinka R, Drápela J, Kubík A, Daňková D, Krivánek J, Ruzha J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965-1972). *Bull. World Health Organ.*, 1974; 51: 59-69.
7. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 784-91.
8. Bundesamt für Statistik. *Statistisches Jahrbuch. Eidgenössische Volkszählung 1990. Haushalte und Familien. Table 1.11a. Entwicklung der Haushaltgrösse, 1920-1990. Edition 1.* Bern: Bundesamt für Statistik, 1994.
9. Härö AS. Tuberculosis in Finland. Dark past - promising future. *Tuberculosis and Respiratory Diseases Yearbook*, 1998; 24: 1-151.
10. Borgdorff MW, Nagelkerke NJD, van Soolingen D, Broekmans JF. Transmission of tuberculosis between people of different ages in The Netherlands: an analysis using DNA fingerprinting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3: 202-6.
11. Rieder HL. Socialization patterns are key to transmission dynamics of tuberculosis. (Editorial). *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3: 177-8.
12. Sutherland I, Fayers PM. The association of the risk of tuberculous infection with age. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 70-81.
13. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons, as observed among nursing home residents. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2(suppl 1): S64-S70.
14. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berl Klin Wschr*, 1882; 15: 221-30.
15. Koch R. The aetiology of tuberculosis. A translation by Berna Pinner and Max Pinner. *Am. Rev. Tuberc.*, 1932; 25: 284-323.
16. O'Grady F, Riley RL. Experimental airborne tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 1963; 12: 150-90.
17. Wells WF. On air-borne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei. *Am. J. Hyg.*, 1934; 20: 611-8.

18. Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1966; 95: 435-42.
19. Beyt BE, Ortbals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Medoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine*, 1980; 60: 95-108.
20. Horney DA, Gaither JM, Lauer R, Norins AL, Mathur PN. Cutaneous inoculation tuberculosis secondary to "jailhouse tattooing". *Arch. Dermatol.*, 1985; 121: 648-50.
21. Sehgal VN. Cutaneous tuberculosis. *Dermatologic Clinics*, 1994; 12: 645-53.
22. MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin. Dermatol.*, 1995; 13: 245-55.
23. Sonkin LS. The role of particle size in experimental air-borne infection. *Am. J. Hyg.*, 1951; 53: 337-54.
24. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am. J. Hyg.*, 1959; 70: 185-96.
25. Riley RL. The contagiousity of tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr*, 1983; 113: 75-9.
26. Riley RL. The hazard is relative. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967; 96: 623-5.
27. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and answers. Edition 1. Geneva: World Health Organization, 1979.
28. European Society for Mycobacteriology. Manual of diagnostic and public health mycobacteriology. Edition 2. London: Bureau of Hygiene and Tropical Medicine, 1991.
29. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954; 69: 724-32.
30. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 90-106.
31. van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 107-21.
32. Liippo KK, Kulmala K, Tala EOJ. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 148: 235-6.
33. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999; 353: 444-9.
34. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 73-6.
35. Riley RL, Nardell EA. Clearing the air. The theory and application of ultraviolet air disinfection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 139: 1286-94.
36. Nardell EA. Dodging droplet nuclei. Reducing the probability of nosocomial tuberculosis transmission in the AIDS era. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142: 501-3.

37. Houk VN, Kent DC, Baker JH, Sorensen K, Hanzel GD. The Byrd study. In-depth analysis of a micro-outbreak of tuberculosis in a closed environment. *Arch. Environ. Health*, 1968; 16: 4-6.
38. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch. Environ. Health*, 1968; 16: 26-50.
39. Centers for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1990; 39: 1-29.
40. Adal KA, Anglim AM, Palumbo L, Titus MG, Coyner BJ, Farr BM. The use of high-efficiency air-filter respirators to protect hospital workers from tuberculosis. A cost-effectiveness analysis. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 169-73.
41. Kamat SR, Dawson JJY, Devadatta S, Fox W, Janardhanam B, Radhakrishna S, et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period of close family contacts in south India. *Bull. World Health Organ.*, 1966; 34: 517-32.
42. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973; 108: 799-804.
43. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 109: 323-30.
44. Riley RL, Moodie AS. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis in inner city homes. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 110: 810-2.
45. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157: 679-91.
46. Stenn F. Nurture turned to poison. *Perspect. Biol. Med.*, 1980; Autumn: 69-80.
47. Collins CH, Grange JM. The bovine tubercle bacillus. *J. Appl. Bact.*, 1983; 55: 13-29.
48. Gutman Rosenkrantz B. The trouble with bovine tuberculosis. *Bull. Hist. Med.*, 1985; 59: 155-75.
49. Magnus K. Epidemiological studies of bovine tuberculous infection in man. *Danish Tuberculosis Index*, 1968; 9-28.
50. Magnus K. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 3. Risk of pulmonary tuberculosis after human and bovine infection. *Bull. World Health Organ.*, 1966; 35: 483-508.
51. Magnus K. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 5. Frequency of pulmonary calcifications after human and bovine infection. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 36: 703-18.
52. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle Lung Dis.*, 1995; 76 (suppl 1): 1-46.
53. Collins CH, Yates MD, Grange JM. A study of bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from humans in south-east England, 1977-1979. *Tubercle*, 1981; 62: 113-6.
54. Schönfeld JK. Human-to-human spread of infection by *M. bovis*. (Correspondence). *Tubercle*, 1982; 63: 143-4.

55. Koch R. Ueber bacteriologische Forschung. Dtsch Med. Wschr, 1890; 16: 756-7.
56. Koch R. I. Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Dtsch Med. Wschr, 1890; 16: 1029-32.
57. Last JM. A dictionary of epidemiology. Edition 3. New York:Oxford University Press,1995.
58. von Pirquet C. Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberculose im Kindesalter. Wien Med. Wschr, 1907; 57: 1370-4.
59. Moro E. Klinische Ergebnisse der perkutanen Tuberkulinreaktion. Beitr Klin Tuberk, 1909; 12: 207-57.
60. Mendel F. Ueber intrakutane Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken (Intrakutanreaktion). Beitr Klin Tuberk, 1909; 13: 139-44.
61. Mantoux C. L'intradermo-réaction à la tuberculine et son interprétation clinique. Presse Méd., 1910; (no. 2): 10-3.
62. Edwards PQ, Furcolow ML, Grabau AA, Grzybowski S, Katz J, MacLean RA. Guidelines for tuberculin testing surveys. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. Am. Rev. Respir. Dis., 1970; 102: 466-7.
63. Deck F, Guld J. Committee on Epidemiology and Statistics. The WHO tuberculin test. Bull. Int. Union Tuberc., 1964; 34: 53-70.
64. Bleiker MA, Sutherland I, Styblo K, ten Dam HG, Misljenovic O. Guidelines for estimating the risks of tuberculous infection from tuberculin test results in a representative sample of children. Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis., 1989; 64(2): 7-12.
65. World Health Organization. The WHO standard tuberculin test. World Health Organization Document, 1963; WHO/TB/Techn. Guide/3 1-19.
66. Arnadottir T, Rieder HL, Trébucq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. Tubercle Lung Dis., 1996; 77 (suppl): 1-20.
67. Hastings EG, Beach BA, Weber CW. No-lesion and skin-lesion tuberculin-reacting cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1924; 66: 36-42
68. Hastings EG, Beach BA, Thompson I. The sensitization of cattle to tuberculin by other than tubercle bacilli. Am. Rev. Tuberc., 1930; 22: 218-25.
69. Hastings EG, Wisnicky W, Beach BA, McCarter J. A detailed study of no-lesion, tuberculin-reacting cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1933; 82: 565-82.
70. Seibert FB, Morley N. The relationship of the tuberculin proteins of different acid-fast bacilli to sensitization as indicated by their reactivity in sensitized animals. J. Immunol., 1933; 24: 149-56.
71. Long ER, Aronson JD, Seibert FB. Tuberculin surveys with the purified protein derivative. Am. Rev Tuberc., 1934; 30: 733-56.
72. Seibert FB. The isolation and properties of the purified protein derivative of tuberculin. Am. Rev. Tuberc., 1934; 30: 713-20.
73. World Health Organization. Comité d'Experts pour la Standardisation Biologique. Cinquième rapport. 7. Tuberculine. Tech. Rep. Ser., 1952; 56: 6-7.

74. Landi S. Production and standardization of tuberculin. In: Kubica GP, Wayne LG, editors. *The mycobacteria. A sourcebook*, Volume 1 of 2. Edition 1. New York: Marcel Dekker, Inc., 1984: 505-35.
75. Furcolow ML, Hewell B, Nelson WE, Palmer CE. Quantitative studies of the tuberculin reaction. I. Titration of tuberculin sensitivity and its relation to tuberculous infection. *Publ. Health Rep.*, 1941; 56: 1082-100.
76. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1969; 99 (4 part 2): 1-132
77. Palmer CE. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. Further evidence of nonspecific sensitivity. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953; 68: 678-94.
78. Magnusson M, Bentzon MW. Preparation of Purified Tuberculin RT 23. *Bull. World Health Organ.*, 1958; 19: 829-43.
79. Guld J, Bentzon MW, Bleiker MA, Griep WA, Magnusson M, Waaler H. Standardization of a new batch of Purified Tuberculin (PPD) intended for international use. *Bull. World Health Organ.*, 1958; 19: 845-82.
80. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT 23. *Bull. World Health Organ.*, 1964; 31: 161-70.
81. Nyboe J. The efficacy of the tuberculin test. An analysis based on results from 33 countries. *Bull. World Health Organ.*, 1960; 22: 5-37.
82. Edwards LB, Edwards PQ, Palmer CE. Sources of tuberculin sensitivity in human populations. A summing up of recent epidemiologic research. *Acta Tuberc. Scand.*, 1959; 47 (suppl): 77-97.
83. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bull. World Health Organ.*, 1955; 22: 63-83.
84. Lind A, Larsson LO, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Sjögren I, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. I. A study of schoolchildren in an urban area. *Tubercle*, 1991; 72: 29-36.
85. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Taranger J, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. II. A study of preschool children. *Tubercle*, 1991; 72: 37-42.
86. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. III. Sequential versus simultaneous skin testing. *Tubercle*, 1991; 72: 187-9.
87. Larsson LO, Magnusson M, Skoogh BE, Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. IV. The influence of BCG vaccination. *Eur. Respir. J.*, 1992; 5: 584-6.
88. Larsson LO, Bentzon MW, Lind A, Magnusson M, Sandegard G, Skoogh BE, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. Part 5: a study of school children in an inland rural area. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 371-6.

89. Rust P, Thomas J. A method for estimating the prevalence of tuberculous infection. *Am. J. Epidemiol.*, 1975; 101: 311-22.
90. Styblo K. Preliminary results of the third round of the national tuberculin survey in 19 regions - Tanzania 1993-1997. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report.*, 1998; 2: 31-66.
91. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 3rd tuberculosis prevalence survey in Korea - 1975. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1976.
92. Hong YP, Kim SJ, Kwon DW, Chang SC, Lew WJ, Han YC. The sixth nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1990. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 323-31.
93. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the first tuberculosis prevalence survey in Korea - 1965. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1966.
94. Ministry of Health and Welfare, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea - 1995. 1- Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1996.
95. Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 479-80.
96. Baily GVJ, Narain R, Mayurnath S, Vallishayee RS, Guld J. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Ind. J. Med. Res.*, 1980; 72(suppl): 1-74.
97. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. *Am. J. Public Health*, 1974; 64: 283-91.
98. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tubercle Lung Dis.*, 1995; 76: 114-21.
99. World Health Organization. A tuberculosis survey in Tanganyika. WHO Research Office, World Health Organization, Copenhagen, 1958; 1-32.
100. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1971; 104: 769-75.
101. Flury BD, Airoidi JP, Biber JP. Gender identification of water pipits (*Anthus spinoletta*) using mixtures of distributions. *J. Theor. Biol.*, 1992; 158: 465-80.
102. Groth-Petersen E, Knudsen J, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication in an advanced country. *Bull. World Health Organ.*, 1959; 21: 5-49.
103. National Tuberculosis Institute Bangalore. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *Bull. World Health Organ.*, 1974; 51: 473-88.
104. Haefliger E. Die tuberkulöse Durchseuchung (im Sinne der Infektionsprävalenz) in der Schweiz. *Praxis Klin Pneumol.*, 1982; 36: 335-64.
105. Hofer S. Zum Stand der Gesamtdurchseuchung mit Tuberkulose (Infektionsprävalenz) der Bevölkerung in der Schweiz (Kanton Zürich) im Jahre 1978 und zu weiteren Durchseuchungsproblemen [dissertation]. Zürich: University of Zürich, 1982.

106. Zuberbühler JG. Der Verlauf der Tuberkulose-Durchseuchung in der Schweiz innerhalb der Geburtskohorten 1901-1954 [dissertation]. Zürich: University of Zürich, 1981.
107. Rieder HL, Zimmermann H, Zwahlen M, Billo NE. Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz. Schweiz Rundschau Med Praxis, 1990; 79: 675-9.
108. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 2nd tuberculosis prevalence survey in Korea - 1970. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1971.
109. Ministry of Health and Social Affairs, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 5th tuberculosis prevalence survey in Korea - 1985. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1986.
110. Roelsgaard E, Iversen E, Bløcher C. Tuberculosis in tropical Africa. An epidemiological study. Bull. World Health Organ., 1964; 30: 459-518.
111. D'Arcy Hart P. The value of tuberculin tests in man, with special reference to the intracutaneous test. Med. Res. Council Special Series, 1932; 164: 5-132.
112. Kuemmerer JM, Comstock GW. Sociologic concomitants of tuberculin sensitivity. Am. Rev. Respir. Dis., 1967; 96: 885-92.
113. Snider DE, Jr., Cauthen GM. Tuberculin skin testing of hospital employees: infection, "boosting", and two-step testing. Am. J. Infect. Control, 1984; 12: 305-11.
114. Törnell E. The infection risk for tuberculosis in an industrial city, together with an examination as to the durability of the tuberculin positiveness. Acta Tuberc. Scand., 1943; 17: 261-181.
115. Aronson JD. The fluctuation of the tuberculin reaction in different geographic areas and its relation to resistance. Am. Rev. Tuberc., 1951; 63: 121-39.
116. Sutherland I. The effect of tuberculin reversion upon the estimate of the annual risk of tuberculous infection. Bull. Int Union Tuberc., 1971; 45: 115-8.
117. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J. Respir. Crit. Care Med., 1999; 159: 15-21.
118. Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli - its trend in a human population. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report No. 1. Bull. Int. Union Tuberc., 1969; 42: 1-104.
119. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. Adv. Tuberc. Res., 1976; 19: 1-63.
120. Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk of infection. World Health Organization Document, 1988; WHO/TB/88. 154: 1-34.
121. Sutherland I, Styblo K, Sampalik M, Bleiker MA. Annual risks of tuberculous infection in 14 countries, derived from the results of tuberculin surveys in 1948-1952. Bull. Int. Union Tuberc., 1971; 45: 75-114.
122. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Edition 2. The Hague:Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1991.

123. Lotte A, Uzan J. Evolution of the rates of tuberculous infection in France and calculation of the annual risk by means of a mathematical model. *Int. J. Epidemiol.*, 1973; 2: 265-82.
124. Waaler H, Galtung O, Mordal K. The risk of tuberculous infection in Norway. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 5-61.
125. Vynnycky E, Fine PEM. The annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in England and Wales since 1901. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997; 1: 389-96.
126. Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet*, 1998; 352: 1886-91.
127. Nagelkerke N, Borgdorff M, Broekmans J. The estimation of trend in risk and age specific risk of tuberculous infection from repeated tuberculin surveys: a new semi-parametric method. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1997; 1: 3-16.
128. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1985; 60 (3-4): 117-9.
129. Berg G. The prognosis of open pulmonary tuberculosis. A clinical-statistical analysis. Edition 1. Lund, Sweden: Håkan Ohlson, 1939.
130. Grzybowski S, Enarson DA. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programmes. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1978; 53 (2): 70-5.
131. Cauthen GM, Rieder HL, Geiter LJ. A model of the relation between age-specific prevalence of tuberculous infection and incidence of infectious tuberculosis: implications for screening policies. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1991; 1: 1-20.
132. Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE, Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol. Rev.*, 1989; 11: 79-98.
133. Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle*, 1948; 29: 245-51.
134. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv. Tuberc. Res.*, 1969; 17: 28-106.
135. D'Arcy Hart P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. *Br. Med. J.*, 1977; 2: 293-5.
136. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am. J. Epidemiol.*, 1974; 99: 131-8.
137. Holm J. Development from tuberculosis infection to tuberculosis disease. Part I. Proposed study for TSRU, using in the first place the Dutch material. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1969; 1: 1-10.
138. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 545-50.
139. Braun MM, Badi N, Ryder RW, Baende E, Mukadi Y, Nsuami M, et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 143: 501-4.

140. Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr., et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida. *Arch. Intern. Med.*, 1989; 149: 1268-73.
141. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - New York City. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1987; 36: 785-96.
142. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995; 274: 143-8.
143. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 268: 1581-7.
144. Lurie MB. Heredity, constitution and tuberculosis. An experimental study. *Am. Rev. Tuberc.*, 1941; 44 (suppl): 1-125.
145. Rieder HL, Snider DE, Jr., Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141: 347-51.
146. Snider DE, Jr., Rieder HL, Combs D, Bloch AB, Hayden CH, Smith MHD. Tuberculosis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1988; 7: 271-8.
147. Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 311-21.
148. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS*, 1993; 7: 1345-9.
149. Girardi E, Antonucci G, Ippolito G, Raviglione MC, Rapiti E, Di Perri G, et al. Association of tuberculosis risk with the degree of tuberculin reaction in HIV-infected patients. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 797-800.
150. Edwards LB, Doster B, Livesay VT, Ferebee SH. Risk of tuberculosis among persons with "not active - not treated" lesions. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1972; 47: 151-6.
151. Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration cooperative study XII. *Chest*, 1978; 73: 44-8.
152. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull. World Health Organ.*, 1982; 60: 555-64.
153. Stead WW, Lofgren JP. Does risk of tuberculosis increase in old age? *J. Infect. Dis.*, 1983; 147: 951-5.
154. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1986; 35: 587-90.
155. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine*, 1974; 53: 377-90.
156. Allen JC, Apicella MA. Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. *J. Immunol.*, 1968; 101: 481-7.
157. Ellner JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 1978; 89: 932-3.
158. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978; 117: 621-4.

159. Rieder HL. Tuberculosis in an Indochinese refugee camp: epidemiology, management and therapeutic results. *Tubercle*, 1985; 66: 179-86.
160. Thompson BC. The pathogenesis of tuberculosis of peripheral lymph nodes. A clinical study of 324 cases. *Tubercle*, 1940; 21: 217-35.
161. Snider DE, Jr. Tuberculosis and body build. (Editorial). *J. Am. Med. Assoc.*, 1987; 258: 3299.
162. Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1957; 76: 517-39.
163. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, Palmer CE. Height, weight, tuberculous infection, and tuberculous disease. *Arch. Environ. Health*, 1971; 22: 106-12.
164. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1966; 93: 171-83.
165. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1986; 69: 355-62.
166. Singh SPN, Mehra NK, Dingley HB, Pande JN, Vaidya MC. HLA-A, -B, -C and -DR antigen profile in pulmonary tuberculosis in North India. *Tissue Antigens*, 1983; 21: 380-4.
167. Mehra NK, Bovornkitti S. HLA and tuberculosis - a reappraisal. *Asian Pac. J. All. Immunol.*, 1986; 4: 149-56.
168. Xingpei X, Senbin L, Chaoying W, Quanhui L. Study on the association of HLA with pulmonary tuberculosis. *Immunol. Invest.*, 1986; 15: 327-32.
169. Hawkins BR, Higgins DA, Chan SL, Lowrie DB, Mitchison DA, Girling DJ. HLA typing in the Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council study of factors associated with the breakdown of active tuberculosis of inactive pulmonary lesions. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 1616-21.
170. Overfield T, Klauber R. Prevalence of tuberculosis in Eskimos having blood group B gene. *Human Biology*, 1980; 52: 87-92.
171. Beddall AC, Hill FGH, George RH. Haemophilia and tuberculosis. *Lancet*, 1983; 1: 1226.
172. Beddall AC, Hill FGH, George RH, Williams MD, Al-Rubei K. Unusually high incidence of tuberculosis among boys with haemophilia during an outbreak of the disease in hospital. *J. Clin. Pathol.*, 1985; 38: 1163-5.
173. Cummins SL. Tuberculosis in primitive tribes and its bearing on the tuberculosis of civilized communities. *Int. J. Publ. Health*, 1920; 1: 137-71.
174. Borrel A. Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires. *Ann. Inst. Pasteur*, 1920; 34: 105-48.
175. Berghaus W. Gibt es eine erbliche Tuberkulose-Disposition? *Zschr Hyg Infkrkh*, 1936; 0: 757-67.
176. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KPWJ, Whittle HC, Hill AVS. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 640-4.
177. Borgdorff MW. The NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 199-200.

178. North RJ, Medina E. How important is Nrpmp1 in tuberculosis? *Trends Microbiol.*, 1998; 6: 441-3.
179. Stead WW, Lofgren JP, Senner JW. Invited commentary: relative susceptibility of black Americans to tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.*, 1994; 139: 531-2.
180. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 322: 422-7.
181. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD, Jr., Dodson DR, Tomlinson GV, Jr., Breiman RF, et al. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a primary school outbreak: lack of racial difference in susceptibility to infection. *Am. J. Epidemiol.*, 1994; 139: 520-30.
182. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD, Jr., Dodson DR, Tomlinson GV, Jr., Breiman RF, et al. Reply to "Invited commentary: relative susceptibility of black Americans to tuberculosis". *Am J Epidemiol* 1994;139:533-4.
183. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 110: 572-80.
184. Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1956; 2: 1081-6.
185. Edwards JH. Contribution of cigarette smoking to respiratory disease. *Br. J. Prev. Soc., Med.*, 1957; 11: 10-21.
186. Yu G, Hsieh C, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle*, 1988; 69: 105-12.
187. Mellencamp MA, Jerrells TR. Effects of ethanol consumption on susceptibility to pulmonary and gastrointestinal infections. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1996; 20 (suppl): 192A-5A.
188. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch. Intern. Med.*, 1979; 139: 337-9.
189. Ott A. Tuberkulose und Umwelt. In: Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E, editors. Edition 1. Stuttgart: Georg Thieme, 1958: 637-98.
190. Strachan DP, Powell KJ, Thaker A, Millard FJC, Maxwell JD. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax*, 1995; 50: 175-80.
191. Strachan DP, Millard FJ, Maxwell JD. Vegetarian diet and tuberculosis in immigrant Asians. (Correspondence). *Thorax*, 1995; 50: 916.
192. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of the multiplication of virulent tubercle bacilli cultured in human macrophages. *Infect. Immunity*, 1987; 55: 2945-50.
193. Davies PDO. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defense to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*, 1985; 66: 301-6.
194. Snider DE, Jr. The relationship between tuberculosis and silicosis. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978; 118: 455-60.
195. Paul R. Silicosis in northern Rhodesia copper miners. *Arch. Environ Health*, 1961; 2: 96-109.

196. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ. Res.*, 1986; 41: 339-50.
197. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 1460-2.
198. Kleinschmidt I, Churchyard G. Variation in incidences of tuberculosis in subgroups of South African gold miners. *Occup. Environ. Med.*, 1997; 54: 636-41.
199. Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, Meier P, Richardson R. Tuberculosis among diabetics. The Philadelphia survey. *Am. Rev. Tuberc.*, 1952; 65: 1-50.
200. Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. I. Incidence of diabetes mellitus in a Swedish county. Survey of diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med. Scand.*, 1958; 161 (suppl 335): 5-22.
201. Oscarsson PN, Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. II. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Search among diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med. Scand.*, 1958; 161 (suppl 335): 23-48.
202. Opsahl R, Riddervold HO, Wessel Aas T. Pulmonary tuberculosis in mitral stenosis and diabetes mellitus. *Acta Tuberc. Scand.*, 1961; 40: 290-6.
203. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Med. Scand.*, 1984; (suppl 679): 1-56.
204. Parker F, Jr., Jackson H, Jr., Bethea JM, Otis F. Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. V. The coexistence of tuberculosis with Hodgkin's disease and other forms of malignant lymphoma. *Am. J. Med. Sci.*, 1932; 184: 694-9.
205. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. *Cancer*, 1974; 33: 850-8.
206. Feld R, Bodey GP, Gröschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch. Intern. Med.*, 1976; 136: 67-70.
207. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphries MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;68:59-65.
208. Belcon MC, Smith EKM, Kahana LM, Shimuzu AG. Tuberculosis in dialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 1982; 17: 14-8.
209. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Med.*, 1979; 67: 597-602.
210. Pradhna RP, Katz LA, Nidus BD, Matalon R, Eisinger RP. Tuberculosis in dialyzed patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1974; 229: 798-800.
211. Rutsky EA, Rostand SG. Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 1980; 140: 57-61.
212. Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, Tomura S, Yoshiyama N, Nakagawa S, et al. Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron.*, 1979; 24: 141-5.
213. Weis Bentzon J. The effect of certain infectious diseases on tuberculin allergy. *Tubercle*, 1953; 34: 34-41.

214. Mellman WJ, Wetton R. Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1963; 61: 453-8.
215. Flick JA. Does measles really predispose to tuberculosis? (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1976; 114: 257-65.
216. Snider DE, Jr. Tuberculosis and gastrectomy. (Editorial). *Chest.*, 1985; 87: 414-5.
217. Thorn PA, Brookes VS, Waterhouse JAH. Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1956; 1: 603-8.
218. Snider DE, Jr. Jejunioleal bypass for obesity. A risk factor for tuberculosis. (Editorial). *Chest*, 1982; 81: 531-2.
219. Pickleman JR, Evans LS, Kane JM, Freeark RJ. Tuberculosis after jejunioleal bypass. *J. Am. Med. Assoc.*, 1975; 234: 744.
220. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunioleal bypass for obesity. *Ann. Intern. Med.*, 1977; 87: 574-6.
221. Lurie MB. Role of adrenal cortex in native resistance. In: Lurie MB, editors. *Resistance to tuberculosis: experimental studies in native and acquired defense mechanisms*. Edition 1. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1964: 244-64.
222. Horne NW. A critical evaluation of corticosteroids in tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 1966; 15: 1-54.
223. Haanaes OC, Bergmann A. Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983; 64: 294-7.
224. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann. Intern. Med.*, 1976; 84: 261-5.
225. Smyllie HC, Connolly CK. Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease. A retrospective survey of patients at Brompton Hospital. *Thorax*, 1968; 23: 571-81.
226. Youmans GP, Youmans AS. The effect of hormonal preparations on the survival of mice injected intravenously with virulent, attenuated, and avirulent mycobacteria. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954; 69: 790-6.
227. Ruml D, Haelig AW. Activation of tuberculosis during prednisone therapy. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1957; 76: 140-3.
228. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*, 1979; 1: 1176-8.
229. American Academy of Pediatrics, Centers for Disease Control, American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146: 1623-33.
230. Snider DE, Jr. Pregnancy and tuberculosis. (Editorial). *Chest*, 1984; 86 (suppl): 10s-3s.
231. Schwabe KH, Dobstadt HP. Lungentuberkulose und Schwangerschaft. *Beitr Klin Tuberk*, 1966; 131: 75-96.
232. Ratcliffe HL, Palladino VS. Tuberculosis induced by droplet nuclei infection. Initial homogenous response of small mammals (rats, mice, guinea pigs, and hamsters) to human and to bovine bacilli, and the rate and pattern of tubercle development. *J. Exp. Med.*, 1953; 97: 61-8.

233. Barnett GD, Grzybowski S, Styblo K. Present risk of developing active tuberculosis in Saskatchewan according to previous tuberculin and X-ray status. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1971; 45: 51-74.
234. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science*, 1953; 118: 297-9.
235. Mitchison DA, Wallace JG, Bhatia AL, Selkon JB, Subbaiah TV, Lancaster MC. A comparison of the virulence in guinea-pigs of South Indian and British tubercle bacilli. *Tubercle*, 1960; 41: 1-22.
236. Dickinson JM, Lefford MJ, Lloyd J, Mitchison DA. The virulence in the guinea-pig of tubercle bacilli from patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle*, 1963; 44: 446-51.
237. Balasubramanian V, Guo-Zhi W, Wiegeshaus E, Smith D. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis* for guinea pigs: a quantitative modification of the assay developed by Mitchison. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 268-72.
238. Grange JM. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol. Rev.*, 1985; 32: 55-60.
239. Ordway DJ, Sonnenberg MG, Donahue SA, Belisle JT, Orme IM. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect. Immunity*, 1995; 63: 741-3.
240. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 633-9.
241. Arvanitakis Z, Long RL, Hershfield ES, Manfreda J, Kabani A, Kunitomo D, et al. *M. tuberculosis* molecular variation in CNS infection. Evidence for strain-dependent neurovirulence. *Neurology*, 1998; 50: 1827-32.
242. Mitchison DA. Drug resistance in mycobacteria. *Br. Med. Bull.*, 1984; 40: 84-90.
243. Li Z, Kelley C, Collins F, Rouse D, Morris S. Expression of katG in *Mycobacterium tuberculosis* is associated with its growth and persistence in mice and guinea pigs. *J. Infect. Dis.*, 1998; 177: 1030-5.
244. Wilson TM, De Lisle GW, Collins DM. Effect of inhA and katG on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Mol. Microbiol.*, 1995; 15: 1009-15.
245. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City - turning the tide. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 229-33.
246. Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM, Crawford JT, Glickman SE, Kreiswirth BN, et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 531-6.
247. Davies J. Antibiotic resistance in mycobacteria. *Novartis Found Symp.*, 1998; 217: 195-208.
248. Heimbeck J. Sur la vaccination préventive de la tuberculose par injection sous-cutanée de BCG chez les élèves-infirmières de l'hôpital Ulleval, à Oslo (Norvège). *Ann. Inst. Pasteur*, 1928; 42: 1229-32.

249. Lin BT. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1993; 111: 811-2.
250. Nardell E, McInnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 1570-5.
251. Nolan CM. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 811.
252. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1137-44.
253. Turett GS, Fazal BA, Justman JE, Alland D, Duncalf RM, Telzak EE. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. (Correspondence). *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 24: 513-4.
254. Raleigh JW, Wichelhausen R. Exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* confirmed by phage typing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973; 108: 639-42.
255. Daley CL. Tuberculosis recurrence in Africa: true relapse or re-infection? *Lancet*, 1993; 342: 756-7.
256. Das S, Chan SL, Allen BW, Mitchison DA, Lowrie DB. Application of DNA fingerprinting with IS986 to sequential mycobacterial isolates obtained from pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong before, during and after short-course chemotherapy. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 47-51.
257. Godfrey-Faussett P, Githui W, Batchelor B, Brindle R, Paul J, Hawken M, et al. Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. *Tubercle Lung Dis.*, 1994; 75: 199-202.
258. Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.*, 1997; 119: 183-201.
259. Canetti G. Endogenous reactivation and exogenous reinfection. Their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1972; 47: 116-22.
260. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Statistics in the United States 1991. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1993.
261. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Statistics in the United States 1992. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1994.
262. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1995. *Morb/ Mortal. Wkly Rep.*, 1996; 45: 365-70.
263. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1997. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1998; 47: 253-7.
264. Powell KE, Brown D, Farer LS. Tuberculosis among Indochinese refugees in the United States. *J. Am. Med. Assoc.*, 1983; 249: 1455-60.
265. Centers for Disease Control. Tuberculosis - United States, first 39 weeks, 1985. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1985; 34: 625-8.

266. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE, Jr. Tuberculosis in the United States. *J. Am. Med. Assoc.*, 1989; 262: 385-9.
267. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States 1996. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1997.
268. Snider DE, Jr., Roper WL. The new tuberculosis. (Editorial). *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 703-5.
269. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 144: 745-9.
270. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull. World Health Organ.*, 1993; 71: 297-306.
271. Härö AS. Tuberculosis in Finland. Past - present - future. *Tuberculosis and Respiratory Diseases Yearbook*, 1988; 18: 1-109.
272. Powell KE, Farer LS. The rising age of the tuberculosis patient: a sign of success and failure. *J. Infect. Dis.*, 1980; 142: 946-8.
273. Andvord KF. Hva kan vi lære ved å følge tuberkulosens gang fra generasjon til generasjon? (What can we learn by studying tuberculosis by generation?). *Norsk Magasin for Laegevidenskaben*, 1930; 91: 642-60.
274. Andvord KF. Der Verlauf der Tuberkulose durch Generationen. *Beitr Klin Tuberk*, 1930; 75: 552-63.
275. Andvord KF. What can be learned from following the development of tuberculosis from generation to generation. (Unpublished translation by Gerard Wijsmuller, undated typescript at the Annik Rouillon Documentation Centre of the IUATLD). *Norsk Magasin for Laegevidenskaben*, 1930; 91: 642-60.
276. Frost WH. The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *Am. J. Hyg.*, 1939; 30: 91-6.
277. Comstock GW. Invited Commentary on "The Age Selection of Mortality from Tuberculosis in Successive Decades". *Am. J. Epidemiol.*, 1995; 141:3.
278. Hinman AR, Judd JM, Kolnik JP, Daitch PB. Changing risks in tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.*, 1976; 103: 486-97.
279. Horwitz O, Comstock GW. What is a case of tuberculosis? The tuberculosis case spectrum in eight countries evaluated from 1235 case histories and roentgenograms. *Int. J. Epidemiol.*, 1973; 2: 145-52.
280. Tala E. Registration of tuberculosis in Europe. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1987; 62: 74-6.
281. Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur. Respir. J.*, 1996; 9: 1097-104.
282. EuroTB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1996. *EuroTB*, 1998; September: 1-95.

283. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979; 119: 11-8.
284. McKenna MT, McGray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 1071-6.
285. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, 1990; 65(1): 2-20.
286. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull. World Health Organ.*, 1992; 70: 149-59.
287. Sudre P, ten Dam G, Chan C, Kochi A. Tuberculosis in the present time: a global overview of the tuberculosis situation. *World Health Organization Document*, 1991; WHO/TUB/91.158: 1-47.
288. Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995; 273: 220-6.
289. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. A review of the epidemiological data and estimation of future tuberculosis incidence and prevalence. *World Health Organization Document*, 1993; WHO/TB/93.173: 1-34.
290. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull. World Health Organ.*, 1994; 72: 213-20.
291. Bjartveit K. Tuberculosis situation in the Scandinavian countries: Norway. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1978; (suppl): 28-35.
292. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Programme National de Lutte contre la Tuberculose de la République du Sénégal. Rapport No. 24 de l'UICTMR. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.
293. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2: 96-104.
294. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1996. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1997;46: 695-700.
295. National Center for Health Statistics. Tuberculin skin test reaction among adults 25-74 years. United States, 1971-72. Data from the National Health Survey. DHEW publication No (HRA)77-1649, 1977; Series 11 (No. 204): 1-40.
296. Enarson DA, Wang JS, Dirks JM. The incidence of active tuberculosis in a large urban area. *Am. J. Epidemiol.*, 1989; 129: 1268-76.
297. Cantwell MF, Snider DE, Jr., Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *J. Am. Med. Assoc.*, 1994; 272: 535-9.
298. Bergner L, Yerby AS. Low income and barriers to use of health services. *N. Engl. J. Med.*, 1968; 278: 541-6.
299. Bloch AB, Snider DE, Jr. How much tuberculosis in children must we accept? (Editorial). *Am. J. Public Health*, 1986; 76: 14-5.
300. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science*, 1992; 257: 1055-64.

301. Centers for Disease Control. Tuberculosis among Asians/Pacific Islanders - United States, 1985. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1987; 36: 331-4.
302. Royal Netherlands Tuberculosis Association. Index tuberculosis 1994 Nederland. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1996.
303. Bundesamt für Gesundheitswesen / Office Fédéral de la Santé Publique. Tuberculose in der Schweiz - La tuberculose en Suisse, 1988-1992. *Bull. BAG/OFSP*, 1993; (No. 41): 739-45.
304. Borgdorff MW, Nagelkerke N, van Soolingen D, De Haas PEW, Veen J, van Embden JDA. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the period 1993-1995 using DNA fingerprinting. *Am. J. Epidemiol.*, 1998; 147: 187-95.
305. Menzies D, Chan CH, Vissandjée B. Impact of immigration on tuberculosis infection among Canadian-born schoolchildren and young adults in Montreal. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 1915-21.
306. McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis - the effect of visiting Asia. *Br. J. Dis. Chest*, 1984; 78: 248-53.
307. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian refugees. A five-year surveillance study. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 137: 805-9.
308. Horwitz O, Knudsen J. A follow-up study of tuberculosis incidence and general mortality in various occupational-social groups of the Danish population. *Bull. World Health Organ.*, 1961; 24: 793-805.
309. Christensen O. Tuberculosis situation in the Scandinavian countries: Denmark. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1978; (suppl): 21-7.
310. Horwitz O. Tuberculosis risk and marital status. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1971; 104: 22-31.
311. Friedman LN, Sullivan GM, Bevilacqua RP, Loscos R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 136: 1188-92.
312. Grzybowski S, Allen EA, Black WA, Chao CW, Enarson DA, Isaac-Renton JL, et al. Inner-city survey for tuberculosis: evaluation of diagnostic methods. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 135: 1311-5.
313. Mientjes GHC, van Ameijden EJC, Keet RPM, van Deutekom H, van den Hoek AAR, Coutinho RA. Disproportional impact of the revised AIDS surveillance definition on the AIDS incidence among drug users compared to homosexual men. *Eur. J. Publ. Health*, 1995; 5: 288-90.
314. Castilla J, Gutiérrez-Rodríguez A, Tella O. Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmonary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Spain. *AIDS*, 1995; 9: 383-8.
315. Burrill D, Enarson DA, Allen EA, Grzybowski S. Tuberculosis in female nurses in British Columbia: implications for control programs. *Can. Med. Ass., J.* 1985; 132: 137-40.
316. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 92-7.
317. McKenna MT, Hutton M, Cauthen G, Onorato IM. The association between occupation and tuberculosis. A population-based survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 154: 587-93.
318. Sutherland I. The epidemiology of tuberculosis and AIDS. *British Communicable Disease Report.*, 1990; 90/10: 3-4.

319. Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, Luzzati R, De Checchi G, Malena M, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet*, 1989; 2: 1502-4.
320. Centers for Disease Control. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a health care clinic -- Florida, 1988. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1989; 38: 256-64.
321. Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, Salinas L, Amil S, Rullan JV, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV-infected patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 267: 2632-5.
322. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1991; 40: 585-91.
323. Edlin BR, Tokars JI, Grieco HM, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 1514-21.
324. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 191-6.
325. Beck-Sagué C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford JT, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 268: 1280-6.
326. Iseman MD. A leap of faith. What can we do to curtail intrainstitutional transmission of tuberculosis? (Editorial). *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 251-3.
327. Mukadi YB, De Cock KM. Special challenges of tuberculosis in HIV-infected children. *Ann. Nestlé*, 1997; 55: 35-41.
328. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, Coulibaliy D, Mbengue A, Folquet AM, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*, 1997; 11: 1151-8.
329. Lucas SB, Peacock CS, Hounnou A, Brattegaard K, Koffi K, Hondé M, et al. Disease in children infected with HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Br. Med. J.*, 1996; 312: 335-8.
330. Sassan-Morokro M, De Cock KM, Ackah A, Vetter KM, Doorly R, Brattegaard K, et al. Tuberculosis and HIV infection in children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994; 88: 178-81.
331. Ikeogu MO, Wolf B, Mathe S. Pulmonary manifestations in HIV seropositivity and malnutrition in Zimbabwe. *Arch. Dis. Child*, 1997; 76: 124-8.
332. Rieder HL. Epidemiology of tuberculosis in children. *Ann. Nestlé*, 1997; 55: 1-9.
333. Stoneburner RL, Kristal A. Increasing tuberculosis incidence and its relationship to acquired immunodeficiency syndrome in New York City. (Abstract). International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome, Atlanta, Georgia, April 14-17, 1985; 1: 66.
334. Pape JW, Liautaud B, Thomas F, Mathurin JR, Amand MM, Boncey M, et al. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N. Engl. J. Med.*, 1983; 309: 945-50.

335. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE, Jr. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Ann. Med. Intern.*, 1984; 101: 641-5.
336. Rieder HL. Misbehaviour of a dying epidemic: a call for less speculation and better surveillance. (Editorial). *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 181-3.
337. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV testing and surveillance among tuberculosis patients and tuberculosis prevention in HIV-infected persons in Europe. *Quarterly Report*, 1995; (no 46): 49-57.
338. Vall Mayans M, Maguire A, Miret M, Alcaide J, Parrón I, Casabona J. The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, Spain. *AIDS*, 1997; 11: 499-505.
339. Schwoebel V, Jouglu E. Tuberculosis and HIV in France. *Rev. Epidém. Santé Publ.*, 1993; 41: 505-8.
340. van Deutekom H, Warris-Versteegen AA, Krijnen P, Postema CA, van Wijngaarden JK, van den Hoek JAR, et al. The HIV epidemic and its effect on the tuberculosis situation in the Netherlands. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 159-62.
341. Hayward AC, Watson JM. Tuberculosis in England and Wales 1982-1993: notifications exceeded predictions. *British Communicable Disease Report.*, 1995; 5: 29-33.
342. Watson JM, Meredith SK, Whitmore-Overton E, Bannister B, Darbyshire JH. Tuberculosis and HIV: estimates of the overlap in England and Wales. *Thorax*, 1993; 48: 199-203.
343. Leitch AG, Rubilar M, Watt B, Laing R, Willcocks L, Brettle RP, et al. Why disease due to *Mycobacterium tuberculosis* is less common than expected in HIV-positive patients in Edinburgh. *Respir. Med.*, 1995; 89: 495-7.
344. Harries AD. The association between HIV and tuberculosis in the developing world. In: Davies PDO, editors. *Clinical tuberculosis*. Edition 2. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 315-45.
345. Harries AD. Tuberculosis in HIV-infected persons with special emphasis on sub-Saharan Africa. *J. Infect.*, 1998; 37: 305-209.
346. Cantwell MF, Binkin NJ. Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional perspective. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997; 1: 205-14.
347. Aubry P, Kamanfu G, Mlika-Cabanne N, Nikoyagize E, Fagard C, Niyongabo T, et al. La tuberculose à l'heure du SIDA en Afrique sud-Saharienne. Expérience d'un pays d'Afrique centrale: Burundi. *Med. Trop.*, 1994; 54: 67-74.
348. Loemba H, Beuzit Y, Makuwa M. Impact du Sida sur la recrudescence de la tuberculose et la réduction de la disponibilité des lits hospitaliers à Brazzaville (Congo). *Cahiers Santé* 1996; 5: 278-82.
349. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a West African City. *AIDS*, 1993; 7: 1569-79.
350. Harries AD, Nyangulu DS, Kangombe C, Ndalama D, Wirima JJ, Salaniponi FM, et al. The scourge of HIV-related tuberculosis: a cohort study in a district general hospital in Malawi. *Ann. Trop Med. Parasitol.*, 1998; 91: 771-6.

351. Gilks CF, Floyd K, Otieno LS, Adam AM, Bhatt SB, Warrell DA. Some effects of the rising case load of adult HIV-related disease on a hospital in Nairobi. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1998; 18: 234-40.
352. Chintu C, Luo C, Bhat G, Dupont HL, Mwansa-Salamu P, Kabika M, et al. Impact of the human immunodeficiency virus type-1 on common pediatric illnesses in Zambia. *J. Trop Pediatr.*, 1995; 41: 348-53.
353. Heyderman RS, Goyal M, Roberts P, Ushewokunze S, Zizhou S, Marshall BG, et al. Pulmonary tuberculosis in Harare, Zimbabwe: analysis by spoligotyping. *Thorax*, 1998; 53: 346-50.
354. Kenyon TA, Mwasekaga MJ, Huebner R, Rumisha D, Binkin N, Maganu E. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3: 4-11.
355. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 1997. World Health Organization Document, 1997; WHO/TB/97, 225: 1-149.
356. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The National Tuberculosis / Leprosy Programme in Tanzania. Report No. 36 on the visit to Tanzania, August 1996. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1996.
357. Chum HJ, O'Brien RJ, Chonde TM, Graf P, Rieder HL. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993. *AIDS*, 1996; 10: 299-309.
358. Yanai H, Uthavivoravit W, Panich V, Sawanpanyalert P, Chaimanee B, Akarasewi P, et al. Rapid increase in HIV-related tuberculosis, Chiang Rai, Thailand, 1990-1994. *AIDS*, 1996; 10: 527-31.
359. Ramachandran R, Datta M, Shanmugam S, Bhaskar G, Subramaniam R, Rawoof A, et al. The sero-prevalence of HIV infection among tuberculosis patients. (Correspondence). *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2: 438.
360. Singh NB, Singh EK, Singh HL, Singh YI. Tuberculosis/HIV co-infection in India's north-eastern states. (Correspondence). *J. Infect.*, 1993; 26: 344-5.
361. Linh PD. La tuberculose chez les sujets infectés par le VIH à Ho Chi Minh-Ville. *Cahiers Santé*, 1996; 6: 74.
362. Lindan CP, Lieu TX, Giang LT, Lap VD, Thuc NV, Lurie P, et al. Rising HIV infection rates in Ho Chi Minh City heralds emerging AIDS epidemic in Vietnam. *AIDS*, 1997; 11 (suppl 1): S5-S13.
363. Kritski A, Barroso EW, Bravo de Souza R, Andrade GN, Pena MLS, Castilho EA, et al. Tuberculosis and HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil. (Correspondence). *AIDS*, 1991; 5: 107-18.
364. Kritski AL, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Carvalho ACC, Carvalho CE, Bravo de Souza R, et al. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil. *J. AIDS*, 1993; 6: 1008-12.
365. Ferreira MMC, Ferrazoli L, Palaci M, Salles PS, Medeiros LA, Novoa P, et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in Sao Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1996; 13: 177-83.

366. Espinal MA, Reingold AL, Pérez G, Camilo E, Soto S, Cruz E, et al. Human immunodeficiency virus infection in children with tuberculosis in Santo Domingo, Dominican Republic: prevalence, clinical findings, and response to antituberculosis treatment. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1996; 13: 155-9.
367. Sutherland I, Svandová E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model of clinical tuberculosis following infection, linking data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle*, 1982; 63: 255-68.
368. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam R, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1710-6.
369. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1703-9.
370. Kleeberg HH. Human tuberculosis of bovine origin in relation to public health. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1984; 3: 11-32.
371. Schulzer M, FitzGerald JM, Enarson DA, Grzybowski S. An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection [published erratum appears in *Tubercle Lung Dis* 1992;73:245-6]. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 52-8.
372. Kircher T, Nelson J, Burdo H. The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 1263-9.
373. Naalsund A, Heldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. *J. Int. Med.*, 1994;236: 137-42.
374. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. Part I. Tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1947; 56: 75-94.
375. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. Part II. Serous tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1947; 56: 95-109.
376. Krebs W. Die Fälle von Lungentuberkulose in der aargauischen Heilstätte Barmelweid aus den Jahren 1912-1927. *Beitr Klin Tuberk*, 1930; 74: 345-79.
377. Stephens MG. Follow-up of 1,041 tuberculosis patients. *Am. Rev. Tuberc.*, 1941; 44:451-62.
378. Tattersall WH. The survival of sputum-positive consumptives. A study of 1,192 cases in a county borough between 1914 and 1940. *Tubercle*, 1947; 28: 85-96.
379. Lowe CR. Recent trends in survival of patients with respiratory tuberculosis. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1954; 8: 91-8.
380. Thompson BC. Survival rates in pulmonary tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1943; 2: 721.
381. Drolet GJ. Present trend in case fatality rates in tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1938; 37: 125-51.
382. Buhl K, Nyboe J. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 9. Changes in mortality of Danish tuberculosis patients since 1925. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 37: 907-25.

383. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, Cauthen GM, Snider DE, Jr. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest*, 1991; 100: 678-811.
384. Enarson DA, Grzybowski S, Dorken E. Failure of diagnosis as a factor in tuberculosis mortality. *Can. Med. J.*, 1978; 118: 1520-2.
385. Edlin GP. Active tuberculosis unrecognized until necropsy. *Lancet*, 1978; 1: 650-2.
386. Mäkelä V, Ala-Kulju K, Holst J, Siljander T. Tuberculosis - diagnosed and undiagnosed - as a cause of death. Autopsy observations. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1971; 52: 13-8.
387. Bobrowitz ID. Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 650-8.
388. Juul A. Clinically undiagnosed active tuberculosis. Experience from an autopsy material. *Acta Med. Scand.*, 1977; 202: 225-9.
389. Mackay AD, Cole RB. The problems of tuberculosis in the elderly. *Quarterly J. Med.*, 1984; 212: 497-510.
390. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Nagelkerke N. Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993-1995. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 816-20.
391. Simpson DG. Tuberculosis first registered at death. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1965; 92: 863-9.
392. Aho K, Brander E, Jansson S, Päätilä J. Tuberculosis deaths in subjects under age 50 with short disease histories. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1971; 52: 19-25.
393. Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed Tuberculosis in Hospitalized Patients. *Chest*, 1985; 87: 770-4.
394. Flora GS, Modilevsky T, Antoniskis D, Barnes PF. Undiagnosed tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*, 1990; 98: 1056-9.
395. Kramer F, Modilevsky T, Waliyan AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.*, 1990; 89: 451-6.
396. Hill RA, Kramer F, Barnes PF. Delayed diagnosis of HIV-related tuberculosis. (Correspondence). *Am. J. Med.*, 1991; 91: 319.
397. Datta M, Radhamani MP, Selvaraj R, Paramasivan CN, Gopalan BN, Sudeendra CR, et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the direct tuberculosis programme. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 180-6.
398. Dubos J, Dubos R. *The white plague*. Edition 2. New Brunswick: Rutgers University Press, 1987.
399. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 151-72.
400. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Part III. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 426-53.
401. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Part IV. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 583-603.
402. Redeker F. Epidemiologie und Statistik der Tuberkulose. In: Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E, editors. *Handbuch der Tuberkulose, Vol I of IV*. Edition 1. Stuttgart: Georg Thieme, 1958: 407-98.

403. Sartwell PE, Moseley CH, Long ER. Tuberculosis in the German population, United States Zone of Germany. *Am. Rev. Tuberc.*, 194; 59: 481-93.
404. Rieder HL, Zwahlen M, Zimmermann H. Mortality from respiratory tuberculosis in Switzerland. *Soz Präventivmed*, 1998; 43: 162-6.
405. Collins JJ. The contribution of medical measures to the decline of mortality from respiratory tuberculosis: an age-period-cohort model. *Demography*, 1982; 19: 409-27.
406. World Health Organization. Report on infectious diseases. Removing obstacles to healthy development. World Health Organization Document, 1999; WHO/CDC/99, 1: 1-68.

Conception et réalisation
Les Editions de l'Aulne - Paris