

UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD II

D. Salvador Pita Fernández, Catedrático de Escuela Universitaria, Área de conocimiento Medicina Preventiva y Salud Pública.

CERTIFICA:

Que D. José Francisco García Rodríguez, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección los trabajos de investigación de su Tesis Doctoral sobre:

“LA TUBERCULOSIS EN FERROL. PERÍODO 1990-1996”.

Revisado el presente trabajo queda conforme con su presentación ya que reúne condiciones de ser defendido como Tesis Doctoral.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firma el presente certificado en La Coruña a 1 de Febrero de 1998.

**UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD II**

LA TUBERCULOSIS EN FERROL. PERÍODO 1990-1996.

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por:

JOSÉ FRANCISCO GARCÍA RODRÍGUEZ

Ferrol Febrero, 1998

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Quisiera en estas líneas agradecer a todas aquellas personas que, de alguna manera, han colaborado en el desarrollo de mi formación y que se culmina ahora con la realización de este trabajo.

En primer lugar al Profesor Salvador Pita por su apoyo y amable colaboración en todo momento.

A doña Mercedes Rivas y don Manuel Rodríguez, mis primeros maestros en la escuela rural por haber sabido descubrir mis inquietudes y su apoyo decidido en pro de mi formación.

A don Carlos Antela por haberme brindado su amistad y haberme transmitido sus conocimientos e ilusión por los diversos aspectos de la medicina y de la vida en general. Nunca olvidaré los gratos momentos que pasamos juntos.

A Virginia por su inestimable ayuda y apoyo, por su paciencia no siempre reconocida y compensada.

A todos mis compañeros del Complejo Hospitalario A. Marcide-Novoa Santos, en especial a los miembros de los Servicios de Anatomía Patológica, Archivos, Biblioteca, Informática, Medicina Interna y Microbiología, por su colaboración constante.

A Juan Corredoira y Suso da Rieira por su amistad y ayuda desinteresada en el desarrollo de las actividades paralelas a nuestras respectivas profesiones.

A toda mi familia por su ayuda y estímulo en los momentos difíciles, y por los buenos momentos de felicidad compartidos.

Al personal de la unidad de enfermedades infecciosas y microbiología del hospital Príncipes de España de Bellvitge (Barcelona), en especial al Dr. Román Pallarés por haberme enseñado a protocolizar el registro de los datos de la actividad desarrollada diariamente, lo que me ha resultado de gran utilidad en el presente estudio.

A los enfermos de tuberculosis que han colaborado en el estudio y son la base del mismo.

INDICE:

	Página
I. INTRODUCCIÓN	8
II. OBJETIVOS.....	13
III. PACIENTES Y MÉTODOS	15
Población estudiada	16
Definición de caso de tuberculosis	16
Incidencia de tuberculosis.....	16
Infradeclaración de la tuberculosis	16
Estudio de contactos	17
Positividad del Mantoux.....	17
Oportunidades perdidas para prevenir la enfermedad y costes derivados	17
Definición de oportunidad perdida para prevenir la tuberculosis.....	19
Definición de costes de la enfermedad.....	20
Estudio microbiológico.....	21
Definición de resistencia.....	21
Aspectos clínicos y terapéuticos de la tuberculosis	22
Definiciones	22
Etilismo crónico	22
Tabaquismo	22
Insuficiencia renal crónica	22
Cirrosis hepática	22
Parámetros analíticos	22
Hallazgos radiológicos	23
Efectos adversos	24
Fracaso terapéutico	24
Recaída terapéutica	24
Muerte por la tuberculosis	24

Abandono del tratamiento.....	25
Tratamiento	25
Control evolutivo	25
Control postratamiento	25
Análisis estadístico.....	26
IV. RESULTADOS.....	27
Incidencia de tuberculosis.....	28
Infradeclaración de la tuberculosis	30
Estudio de contactos	32
Oportunidades perdidas para prevenir la enfermedad y costes derivados	33
Estudio de resistencias	35
Aspectos clínicos y terapéuticos de la tuberculosis	36
Tuberculosis en pacientes con infección por el VIH.....	38
Tuberculosis pulmonar	39
Tuberculosis miliar	41
Tuberculosis ganglionar	43
Tuberculosis genitourinaria.....	45
Tuberculosis del sistema nervioso central	46
Tuberculosis en pacientes sin infección por el VIH.....	47
Tuberculosis pulmonar.....	48
Tuberculosis miliar	51
Tuberculosis ganglionar	53
Tuberculosis genitourinaria.....	56
Tuberculosis del sistema nervioso central.....	57
Tuberculosis pleural	59
Tuberculosis óseo-articular	62
Tuberculosis cutánea	63
Tuberculosis gastrointestinal	65
Tuberculosis peritoneal	67
Reacción de Mantoux	68
Reacciones adversas al tratamiento.....	69
Cumplimiento del tratamiento.....	71
Mortalidad por la tuberculosis.....	72

Anexos	73
Tablas y figuras.....	82
V. DISCUSIÓN.....	178
Incidencia de tuberculosis.....	179
Infradeclaración de la tuberculosis	182
Estudio de contactos	184
Oportunidades perdidas para prevenir la enfermedad y costes derivados	184
Estudio de resistencias	187
Aspectos clínicos de la tuberculosis.....	188
Limitaciones del estudio	197
VI. CONCLUSIONES	199
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	202

I. Introducción

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más importante a las puertas del año 2000 a pesar de los avances en la microbiología y en la quimioterapia en las últimas décadas (1).

Se estima que se producen 8 millones de casos nuevos cada año, más de la mitad de ellos bacilíferos, 2,9 millones de defunciones al año, y un tercio de la población mundial, cerca de 2.000 millones, están infectados (2). Las estimaciones para el año 2025 en los países en desarrollo son de 6.468.000 casos de tuberculosis y 2.395.000 muertos, de seguir igual las condiciones socioeconómicas y actividades de control, y sin tener en cuenta las interacciones entre la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis en Africa (3).

En los últimos años la situación ha empeorado por un aumento de la incidencia de la tuberculosis (4-7), de las resistencias al tratamiento (8,9) y la existencia de brotes nosocomiales (10-13). A todo ello ha contribuido la infección por el VIH y sin duda una relajación de los programas de prevención y control (14-18).

Estos programas deben asegurar el tratamiento correcto de todos los casos de enfermedad activa (19), la prevención de la infección en los contactos no infectados y la prevención de nuevos casos de tuberculosis administrando quimioprofilaxis a los contactos infectados (20-22).

La importancia relativa de cada una de estas estrategias para reducir la incidencia de la enfermedad es poco conocida (23).

Un método de valoración del buen funcionamiento de un programa de prevención y control de la tuberculosis incluye la revisión de cada caso nuevo y de cada fallecimiento por la tuberculosis, en orden a determinar si el caso o muerte pudo haber sido prevenido. En base a ello se deberían desarrollar nuevas políticas de actuación para reducir el número de casos y muertes prevenibles (24).

Son pocos los estudios en España (25) y en otros países (26-28) que hacen referencia a las oportunidades de prevención perdidas.

En España, a pesar de que la tuberculosis respiratoria es una enfermedad de declaración obligatoria del tipo nominal, la realidad del problema no es bien conocida por la deficiente notificación de la enfermedad (29-31). Esto dificulta el análisis de los valores encontrados dada su discordancia con la incidencia de tuberculosis calculada (32-35).

En 1991 fueron declarados un total de 9.007 casos (tasa 23,1 por cien mil habitantes) (7) y en 1990 se estimó una incidencia de 19.840 casos (tasa 49,6 por cien mil) (36). Sólo los valores aportados por zonas donde los programas de control han hecho funcionar los sistemas de declaración (32,37,38), estimaciones a partir del riesgo anual de infección (33) y consumo de fármacos antituberculosos (39), y algunos estudios epidemiológicos aislados (25,40,41) nos permite hacer un

cálculo aproximado de la incidencia de la enfermedad.

En la isla de Gran Canaria Caminero et al. comunicaron una prevalencia de 32,2 casos por cien mil habitantes en 1988, tasa que se elevaba al 71,15 en el hacinado puerto de Las Palmas (25), y una tasa de 29,4 en 1992 (41). En el área sanitaria de Álava, Esparza et al. (31) encontraron una tasa de incidencia de 69,4 casos por cien mil en el período 1990-1993, con una evolución ascendente de la incidencia desde 57,3 casos por cien mil en el año 1990 hasta 86,6 casos por cien mil en el año 1993. En La Rioja (42), la incidencia en el año 1992 (calculada sólo con los casos confirmados por cultivo) fue de 51 por 100.000 habitantes en 1992. En Barcelona las tasas de incidencia fueron de 65,7 en 1992 (37) y de 54,2 en 1995, con tasas superiores a 200 por cien mil en algunos distritos con una especial problemática social y económica como el de Ciutat Vella (38).

En la comunidad autónoma de Galicia la tuberculosis de cualquier localización es una enfermedad de declaración numérica, siendo además la tuberculosis respiratoria de declaración nominal. En el año 1989 se estimó la existencia de 2.015 casos según el consumo de fármacos antituberculosos (tasa 72 por cien mil habitantes) y en 1991 fueron declarados 843 casos de tuberculosis respiratoria (tasa de 31 por cien mil) (43).

En el área sanitaria de Santiago la incidencia osciló entre 67,9 casos por cien mil habitantes en el año 1992 y 73,2 en el año 1994 (44). Las tasas del área de salud de Cervo fueron de 56,6 casos por cien mil en el año 1994 y de 51,2 en el año 1995 (45). Las tasas oficiales de Galicia para el año 1996, recogidas a partir de los casos declarados oscilaron entre 49,8 por cien mil de Orense y 88,9 por cien mil en La Coruña (46).

Un aspecto de interés epidemiológico es conocer el número de contactos por paciente bacilífero. El estudio de los contactos además de permitir el diagnóstico rápido de algunos casos de tuberculosis y de realizar medidas de quimioprofilaxis en los infectados, permite conocer si se dan situaciones de hacinamiento que puedan contribuir a mantener o elevar la incidencia de tuberculosis.

Se conoce que el riesgo de infectarse depende del grado de contagio del caso índice, del tiempo de exposición al mismo y del estado inmunitario del contacto (47-51). De los contactos infectados un porcentaje del 5 al 10% desarrollaran la enfermedad a lo largo de su vida, mientras que en los pacientes con infección por el VIH el riesgo de desarrollar enfermedad se eleva a un 8-10% por año (52). En España, salvo en algunos núcleos marginales de las grandes ciudades (38), no parece que existan situaciones importantes de hacinamiento que puedan estar contribuyendo a la alta incidencia de enfermedad. Vidal et al. (47) encontraron 4,8 contactos por paciente bacilífero, de los cuales 44% estaban infectados y 5,7% enfermos. Moliner Prada et al. (49) comunicaron 6,3 contactos por enfermo bacilífero, con un porcentaje de infectados del 49%, y Casanova Matutano et al. en un estudio de contactos de pacientes pediátricos, habitualmente no bacilíferos, encontraron 6,7 contactos por cada

caso de tuberculosis pulmonar pediátrica, de ellos un 35,4% presentaba infección tuberculosa y 5,4% enfermedad (53).

En los últimos años se ha descrito en algunas zonas geográficas un aumento de las resistencias al tratamiento (8,9), en ocasiones propagada en forma de brotes nosocomiales que afectan sobre todo a personas con inmunosupresión, pero también a personas inmunocompetentes (10-13).

La alta mortalidad inicial de estas formas de tuberculosis hace necesario disponer de estudios de sensibilidad rápidos y de nuevas drogas (54-58). Al no poder disponer de unos resultados de la sensibilidad de forma inmediata, numerosos estudios se han centrado en tratar de conocer los factores asociados a la resistencia a los fármacos y el CDC recomienda las pautas empíricas con 4 drogas (59), dado que un tratamiento eficaz iniciado con prontitud disminuye la mortalidad (55,60).

En nuestro país no parece que la resistencia a fármacos sea en la actualidad un problema importante, pero son pocos los estudios sobre el tema y la realidad no se conoce bien (61).

En el área sanitaria de Santiago la resistencia global a fármacos de primera línea fue del 7,7%, con una resistencia primaria a isoniácida del 1,7% (62). Esteban J et al. (63) en un estudio de los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* realizados en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid comunicaron una resistencia global del 6,4% y una resistencia primaria a isoniácida del 1,9%. En una población penitenciaria Chaves et al. (64) describieron una resistencia global del 9% y una resistencia primaria a isoniácida del 3,8%. En el Hospital Vall d' Hebron (Barcelona), Martín Casabona publicó una resistencia primaria a isoniácida del 0,45 en el período 1985-1989 (65). En otros dos centros hospitalarios, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo (Barcelona) y Hospital Germans Trias y Pujol (Badalona) durante el período 1988-1992, Ausina et al. (66) comunicó una resistencia primaria a isoniácida del 4,7% y más resistencias secundarias en pacientes con infección por el VIH que en los no infectados (64,3% frente a 27,4%). En Madrid en un estudio transversal multihospitalario entre octubre de 1993 y marzo de 1994, excluido un brote intrahospitalario por *M. tuberculosis* multirresistente, se comunicaron unas resistencias primarias a isoniácida de 2,7% en pacientes VIH negativos y del 5,7% en VIH positivos (67).

La pandemia de la infección por el VIH ha hecho recobrar el interés por los aspectos clínicos y terapéuticos de la tuberculosis (68). Los pacientes con infección por el VIH tienen un riesgo elevado de progresión rápida de la infección tuberculosa a enfermedad (52,69), por ello, en zonas como en nuestro país con alta coinfección (70,71), la tuberculosis se ha convertido en la infección diagnóstica de SIDA más frecuente (72,73). Numerosos estudios hacen referencia a una mayor frecuencia de formas extrapulmonares y formas atípicas de tuberculosis en estos pacientes (74-77), a una presentación clínica inespecífica y diversa, que parece guardar relación con el estado inmunitario (68,74,78-83). La respuesta inicial al tratamiento con una pauta eficaz parece similar a la de los

inmunocompetentes, pero algunos trabajos apuntan la existencia de mayores resistencias a fármacos, de una mayor frecuencia de efectos secundarios al tratamiento, de un grado mayor de incumplimiento del mismo y de una mayor mortalidad por la tuberculosis que en pacientes VIH negativos (55,74-76,84-94).

El tratamiento de la tuberculosis exige el empleo simultáneo de varios fármacos, a los que es sensible el bacilo, y una duración prolongada del mismo para evitar el desarrollo de resistencias y para asegurar la curación de la enfermedad.

Los estudios realizados en las dos últimas décadas por el British Medical Research Council, en diversas partes del mundo, han permitido establecer las pautas quimioterápicas y la duración mínima aceptable para el tratamiento, en adultos y niños, de la tuberculosis pulmonar sensible a los fármacos de primera línea (95-97). Las pautas de 6 meses de duración con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, con o sin una cuarta droga, se han generalizado en su empleo para cualquier localización de la enfermedad, pero se discute todavía si esta duración del tratamiento es suficiente en pacientes con infección por el VIH o en pacientes sin infección por el VIH con formas meníngeas, miliares u óseas de la tuberculosis.

En pacientes con infección por el VIH residentes en zonas con baja prevalencia de tuberculosis las pautas de seis meses de duración parecen eficaces (19), pero en zonas con prevalencia elevada las pautas cortas parecen presentar más recaídas que las de nueve (98) o doce meses (84), aunque está por determinar si algunos de estos casos pueden ser reinfecciones exógenas (99,100).

La tendencia actual es la realización de tratamientos supervisados que mejoren el grado de cumplimiento, eviten el desarrollo de resistencias y de este modo presenten una mejor relación coste-beneficio (19,101-103).

A pesar de ser pautas generalizadas en su empleo, son pocos los estudios recientes sobre la eficacia, tolerancia y grado de cumplimiento de las mismas en nuestro entorno (104,105).

II. Objetivos

Los objetivos del trabajo son:

1. Conocer la incidencia y el grado de infradeclaración de la tuberculosis en el área sanitaria de Ferrol.
2. Conocer el número de contactos, infectados y enfermos, de los pacientes con tuberculosis bacilífera seguidos en consulta.
3. Conocer las oportunidades perdidas para prevenir la enfermedad y estimar los costes derivados de la falta de prevención.
4. Conocer el grado de resistencias a los fármacos antituberculosos.
5. Conocer los aspectos clínicos y terapéuticos de las formas de tuberculosis más prevalentes en pacientes con y sin infección por el VIH.

III. Pacientes y métodos

POBLACIÓN ESTUDIADA:

Estudio mixto, retrospectivo y prospectivo, de todos los casos de tuberculosis activa de cualquier localización diagnosticados entre el 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1996 en el Hospital A. Marcide-Novoa Santos (El Ferrol). Este centro da cobertura sanitaria a la práctica totalidad de la población del área sanitaria.

Para el cálculo de las tasas de incidencia se han tenido en cuenta los datos sobre población del censo de 1991 (217.335 habitantes) y los datos del Instituto Nacional de Estadística para 1996 (224.683 habitantes). Para los años intermedios se realizó una estimación de la población del área según la fórmula: $P_t = P_o \cdot (1+r)^t$.

La población se encuentra dispersa con un único núcleo poblacional mayor de 50.000 habitantes, y tres mayores de 10.000. Se trata de un área industrialmente deprimida con una tasa de desempleo que oscila entre el 4,2 en la zona rural y el 29,7 en la zona urbana de Ferrol.

DEFINICIÓN DE CASO DE TUBERCULOSIS:

Los casos fueron identificados a partir de los registros de microbiología, anatomía patológica y archivo de historias clínicas. Fueron criterios diagnósticos de enfermedad tuberculosa: la presencia de baciloscopia y/o cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, granulomas con necrosis caseosa en material biopsico y la existencia de características clinicoradiológicas compatibles con tuberculosis, con respuesta al tratamiento antituberculoso.

PROTOCOLO DE ESTUDIO:

Para el **estudio de incidencia** de la tuberculosis en cada paciente se valoró sexo, edad, lugar de residencia, ingreso hospitalario, antecedente de tuberculosis, infección por el VIH, método diagnóstico, localización de la tuberculosis, declaración y médico declarante, días de clínica previa al diagnóstico, antecedente de tratamiento previo y su cumplimentación (Anexo 1, pag. 85).

Para valorar la **declaración de la enfermedad**, los casos de tuberculosis respiratoria declarados fueron obtenidos a partir de las notificaciones nominales al Servicio de Epidemiología del Servicio Galego de Saúde durante el período de estudio. Estos casos fueron contrastados con los casos de tuberculosis respiratoria diagnosticados en el Hospital A. Marcide-Novoa Santos.

Para valorar **los contactos de los pacientes con tuberculosis bacilífera**, se inició el estudio de los contactos en un plazo de 2-15 días después de iniciado el tratamiento del caso índice. En la entrevista personal con el enfermo se seleccionaron los familiares y convivientes con mayor riesgo potencial. Se realizó estudio de contactos en 119 pacientes bacilíferos. A cada uno de los contactos se le realizó una prueba de Mantoux y una anamnesis estandarizada para determinar la existencia de:

- antecedente de tuberculosis
- tratamientos antituberculosos previos
- vacunación con BCG
- quimioprofilaxis previa
- prueba tuberculínica previa

La **técnica de Mantoux** se realizó mediante inyección intradérmica en la cara anterior del antebrazo de 0,1 ml de derivado proteico purificado (PPD) tipo RT-23 con Tween 80 (2 UI), o dosis bioequivalente. La lectura se efectuó transcurridas 48-72 horas y consistió en la medida en milímetros del diámetro transversal de la induración. Se consideró **positivo** un diámetro de induración igual o superior a 5 mm en los no vacunados con BCG y mayor de 14 mm en los vacunados. En los pacientes mayores de 60 años de edad con una reacción negativa se repitió una segunda prueba a los 7 días.

En los contactos con reacción de Mantoux positiva se realizó valoración clínica y radiografías en proyección posteroanterior y de perfil de tórax (Anexo 2, pag. 86).

Se consideraron contactos enfermos aquellos contactos en los que se diagnosticó la enfermedad tuberculosa en el estudio inicial.

Para valorar el **funcionamiento del programa de prevención y control**, en los 535 pacientes seguidos en la consulta monográfica de tuberculosis del Complejo Hospitalario A. Marcide-Nova Santos, (Ferrol) entre septiembre de 1991 hasta diciembre de 1996, se valoraron las oportunidades perdidas para prevenir la enfermedad y se estimaron los costes derivados de la falta de prevención.

Los pacientes fueron remitidos a consulta en el momento del alta hospitalaria, desde el servicio de urgencias o desde la asistencia primaria.

La información aportada se obtuvo con un protocolo que fue cumplimentado en todos los

casos por el médico responsable de la consulta mediante la entrevista personal con el paciente en la primera visita, y cuando fue posible contrastada con la revisión del historial clínico previo (Anexo 3, pag. 87-91).

Se obtuvieron datos sobre:

- sexo
- edad
- lugar de residencia
- antecedente de tuberculosis previa y cumplimentación de su tratamiento
- resultado de prueba de tuberculina previa
- vacunación con bacilo de Calmette-Guerin (BCG)
- antecedente de quimioprofilaxis con isoniacida
- presencia de factores de riesgo conocidos para desarrollar tuberculosis.

Dentro de los **factores de riesgo para desarrollar tuberculosis** se valoraron:

- antecedente de exposición a un caso de tuberculosis pulmonar
- antecedente de :
 - diabetes
 - gastrectomía
 - silicosis
 - cáncer
 - inmunosupresión
 - alcoholismo
 - adicción a drogas por vía parenteral (ADVP)
 - infección por el VIH
 - insuficiencia renal crónica (IRC)

Se consideró que un paciente tenía una **prueba de tuberculina positiva** cuando:

- En su historial clínico figuraba una induración igual o superior a 5 mm y en los casos vacunados con BCG una induración superior a 14 mm, según se indica en las recomendaciones del Consenso Nacional para el control de la Tuberculosis en España (106).
- Asimismo, se consideró positiva cuando el paciente refería haber sido informado de este resultado por parte de algún médico.

Definimos como **oportunidades perdidas para prevenir la tuberculosis**:

1. Fallo en la cumplimentación del tratamiento, en una persona con diagnóstico previo de tuberculosis activa.
2. Fallo en la cumplimentación de la quimioprofilaxis prescrita por un médico.
3. Fallo por parte de un médico para prescribir quimioprofilaxis a pesar de una prueba de tuberculina positiva, en cualquier persona con factores de riesgo para desarrollar tuberculosis o en personas con menos de 35 años de edad.
4. Fallo para realizar la prueba de tuberculina a pesar de existir indicación para ello.

De acuerdo con las recomendaciones de la American Thoracic Society (107), se consideró **indicación para realizar la prueba de la tuberculina**:

- la exposición a enfermos con tuberculosis pulmonar.
- la existencia de factores médicos de riesgo para desarrollar tuberculosis.

Los **factores médicos de riesgo para desarrollar tuberculosis** son la presencia de:

- diabetes
- gastrectomía
- silicosis
- cáncer
- inmunosupresión
- alcoholismo
- ADVP
- infección por el VIH
- insuficiencia renal crónica

En aquellos pacientes en los que existió una oportunidad perdida para prevenir la tuberculosis se realizó un cálculo de los **costes directos de la enfermedad** y una estimación de los **costes indirectos**. Se valoraron:

- los días de ingreso en el hospital
- la localización de la enfermedad
- la existencia de baciloscopia positiva en el esputo
- los días de clínica previos al diagnóstico en los pacientes bacilíferos
- las pautas de tratamiento que recibieron
- el número de revisiones en consultas externas
- la actividad laboral en el momento de enfermar
- el número de fallecimientos por la tuberculosis.

Para el cálculo del coste directo de la enfermedad se ha tenido en cuenta la información económica obtenida a partir del modelo de gestión analítica " SIGNO " (108); se utilizaron los datos sobre costes del grupo de enfermedades infecciosas respiratorias para el Servicio de Medicina Interna en el año 1994, facilitados por el Servicio de Gestión de nuestro complejo hospitalario.

El coste de un día de ingreso fue 38.479 pesetas, el de una primera visita en consulta externa 9.497 pesetas y el de una revisión 5.698 pesetas.

El coste de la dosis diaria de fármacos se calculó a partir de la información sobre los precios de venta al público de los preparados usados por los pacientes.

Para los pacientes ingresados el coste total del tratamiento se obtuvo sumando el coste de los días de ingreso, el coste de las revisiones y el de la medicación; para los pacientes no ingresados se obtuvo sumando el coste de una primera consulta, el coste de las revisiones y el de la medicación.

A partir de los resultados del seguimiento de los contactos de pacientes bacilíferos en nuestra consulta se estimó que un paciente bacilífero tenía una media de $3,6 \pm 1,96$ contactos ($X \pm DS$), de ellos el 55,2% presentan infección tuberculosa y el 6,4% enfermedad.

Se consideró que los contactos eran subsidiarios de una valoración clínica en una primera consulta para determinar la indicación de profilaxis.

El coste de la quimioprofilaxis de los infectados supondría para cada caso la suma del coste de una primera consulta, más el coste de dos revisiones, más el tratamiento con isoniacida al menos 6 meses. El coste de la isoniacida por paciente durante este tiempo es de 1.656 pesetas.

Para obtener el coste del tratamiento de los contactos enfermos se consideró para cada caso un coste igual al valor medio obtenido para los pacientes de la presente serie (715.029 pesetas).

En los pacientes que desarrollaban una actividad remunerada, en el momento de ser diagnosticados, se calcularon los días de baja por la enfermedad a partir de los datos facilitados por la Inspección Médica de zona.

Estudio microbiológico:

La baciloscopia se realizó con tinciones de Ziel-Nielsen y auramina-rodamina. El cultivo de las micobacterias se realizó en medios sólidos de Löwenstein-Jensen y Coletsos, y desde 1996 se utilizó también el medio líquido MB-Bact, derivado del Middlebrook 7H11. La identificación de especies se determinó por las características del cultivo y por las técnicas bioquímicas standard. Desde el año 1996 la identificación se realizó también por sondas de DNA.

El estudio de resistencias in vitro (213 cepas) se realizó en todos los casos en la Sección de Micobacterias del Servicio de Bacteriología del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda (Madrid) por el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset (109).

Se utilizó un medio Löwestein-Jensen para isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomycinina. Para pirazinamida se utilizó el sistema BACTEC, con medio Middlebrook a pH 5,5. Para cada fármaco estudiado se utilizaron las siguientes concentraciones críticas: Isoniacida (H) 0,2 y 1 µgr/ml; Rifampicina (R) 20 y 40 µgr/ml; Etambutol (E) 1,5, 2 y 3 µgr/ml; Estreptomycinina (S) 4 y 8 µgr/ml y para Pirazinamida (Z) una única concentración de 100 µgr/ml.

Definición de Resistencia:

Las cepas se consideraron resistentes cuando el número de colonias crecidas en los medios con fármaco incorporado fue igual o superior al porcentaje establecido por Canetti, Rist y Grosset (109).

Para estudiar las **resistencias** se consideró un solo aislado por paciente y episodio. La resistencias se definieron como **primarias** o **secundarias** de acuerdo a las recomendaciones de la WHO (110).

A partir del año 1994 se realizó estudio de resistencias a todas las cepas aisladas, y hasta

esa fecha sólo a aquellas aisladas en pacientes con mala respuesta al tratamiento o con sospecha de resistencia por incumplimiento de tratamientos previos.

Para valorar los **aspectos clínicos y terapéuticos** de los 535 pacientes con tuberculosis seguidos de forma prospectiva en la consulta monográfica desde septiembre de 1991 hasta diciembre de 1996 se siguió el protocolo que figura en el Anexo 3 (pag. 87-91). Para todos los casos se cumplimentó por el médico responsable de la consulta, mediante entrevista personal con el paciente y revisión de la historia clínica.

Definiciones:

- **etilismo crónico** como la ingesta habitual mayor de 60 gr alcohol/día
- **tabaquismo** como el consumo habitual de más de 5 cigarrillos/día
- **insuficiencia renal crónica** como un valor de creatinina mayor de 2 mgr/dl
- **cirrosis hepática** por criterios clínico-analíticos y/o biopsia hepática

La determinación de **anticuerpos frente al VIH** se realizó por la técnica de ELISA y Western blot.

La determinación de la **enzima adenosin deaminasa (ADA)** se realizó en un laboratorio de referencia (Balagué, Barcelona), mediante el método colorimétrico de Giusti (111) y se consideró positivo un valor de ADA superior a 45 U/l en líquido pleural (112) y un valor superior a 5 U/l en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

En los **parámetros analíticos**, se definió:

- **anemia** como un valor de hemoglobina menor de 12 gr/dl en la mujer y un valor inferior a 14 gr/dl en el hombre
- **microcitosis** como un volumen corpuscular medio (VCM) menor de 80
- **macrocitosis** como un VCM mayor de 100
- **leucocitosis** como un valor absoluto de leucocitos mayor de 10.800/ml
- **leucopenia** como un valor menor de 4.800/ml
- **neutrofilia** como un valor absoluto de neutrófilos mayor de 8.000/ml
- **neutropenia** como un valor menor de 1.900/ml
- **linfocitosis** como un valor absoluto de linfocitos mayor de 5.200/ml

- **linfopenia** como un valor menor de 900/ml
- **monocitosis** como un valor absoluto de monocitos mayor de 1.000/ml
- **monocitopenia** como un valor menor de 160/ml
- **eosinofilia** como un valor absoluto de eosinófilos mayor de 800/ml
- **trombocitosis** como un valor absoluto de plaquetas mayor de 400.000/ml
- **trombopenia** un valor menor de 135.000/ml

Para la valoración de estos parámetros analíticos se excluyeron aquellos pacientes que presentaban otros procesos que pudieran contribuir a su alteración:

- síndromes mielodisplásicos
- linfomas
- leucemias
- sangrados digestivos
- colagenosis
- IRC

El análisis de **bioquímica** se realizó mediante autoanalizador y se consideraron valores normales las siguientes determinaciones:

- **GOT** entre 0-36 UI/l
- **GPT** entre 0-41 UI/l
- **GGTP** entre 11-50 UI/l
- **FA** entre 98-279 UI/l
- **LDH** entre 230-460 UI/l
- **bilirrubina total** entre 0,2-1,2 mgr/dl
- **proteínas** entre 6,7-8,7 gr/dl
- **albúmina** entre 3,5-5,0 gr/dl
- **úrico** entre 3,6-7,7 mgr/dl

En los **hallazgos radiológicos** de las formas pulmonares se definió como:

- **afectación mínima** cuando estaba afectado un segmento pulmonar
- **afectación moderada** cuando estaban afectados 2 o más segmentos, sin

llegar a afectar un lóbulo

- **afectación extensa** cuando estaba afectado uno o más lóbulos o existía cavitación

Se realizó a todos una prueba de la tuberculina según la técnica y valoración descritas (pag.17).

Se definió:

- **efectos adversos al tratamiento** como la presencia de síntomas, de alteraciones analíticas o de signos en el curso del tratamiento, relacionados con el mismo y sin otra causa aparente.

- **hepatotoxicidad severa** como la elevación de transaminasas más de cinco veces su valor normal y **hepatitis sintomática** cuando estas alteraciones se acompañaron de síntomas.

- **fracaso terapéutico** como la presencia de 2 o más cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis* a partir del tercer mes de tratamiento correcto y/o la reaparición y progresión de los hallazgos clínico-radiológicos atribuibles a la enfermedad en aquellos casos en los que no se dispuso de muestras para cultivo.

- **recaída** como la presencia de 2 o más cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis* en alguno de los controles posteriores a la finalización de un tratamiento efectivo, o la reaparición de la enfermedad clínico-radiológica, con un solo cultivo positivo en pacientes con dudosa colaboración en el tratamiento inicial.

- **muerte por tuberculosis** cuando:

la muerte se produjo en la fase de actividad de la enfermedad sin otro desencadenante

la muerte producida como complicación de las secuelas evolutivas sin otra causa clara.

- **abandono del tratamiento** cuando:

un paciente suprimió el tratamiento durante al menos dos semanas continuas

· un paciente no acudió de forma continuada a dos revisiones consecutivas sin causa justificada.

Tratamiento:

El tratamiento se instauró en todos los casos con fórmulas combinadas según las dosis que figuran en el anexo 4 (pag. 92) y no se realizó de forma supervisada.

Control evolutivo:

En el control evolutivo realizado de forma ambulatoria se realizó bioquímica (con determinación de ácido úrico, bilirrubina, GOT, GPT, FA y GGTP), baciloscopia y cultivo de esputo, y Rx de tórax (formas pulmonares) según anexo 5 (pag. 92). Cuando la evolución de cada caso en particular lo requirió se aumentaron el número de controles analíticos radiológicos y de esputo.

En los casos que desarrollaron hepatitis y/o colostasis en el curso del tratamiento se realizó serología de virus hepatotropos y ecografía abdominal. Se suspendió durante unos días el tratamiento y si se producía mejoría clínica y analítica se reintroducía de nuevo. Caso de volver a desarrollarse elevación de transaminasas se procedió a suspender la droga con más posibilidades de ser la causal, tratando siempre de mantener las drogas de primera línea.

Los otros efectos adversos fueron manejados con tratamiento sintomático, cuando persistían a pesar del mismo o eran severos, se procedió a suspender la droga causal.

A los pacientes que no acudieron a las revisiones se les llamó telefónicamente o se les envió nueva citación por correo.

Control postratamiento:

El control para seguimiento postratamiento se realizó de forma telefónica en los cumplidores con buena evolución clínica y en aquellos en los que existían dudas sobre la realización correcta del tratamiento mediante realización de baciloscopia y cultivo de esputo a los 6 meses y control de esputos y Rx de tórax a los 12 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables que figuran en los anexos uno y tres fueron recogidas en el programa DBASE III plus. Los datos obtenidos fueron analizados por el paquete estadístico SPSSPC.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables incluidas, analizando la normalidad o no mediante el test de Kolmogorov Smirnov. Se utilizaron los test de X^2 y X^2 de tendencias en el análisis de las variables cualitativas, el test t de Student en la comparación de dos medias en variables con una distribución normal y el test de Mann-Whitney para variables sin distribución normal; el análisis de la varianza, previa valoración de la homocedasticidad, en la comparación múltiple de medias.

Se analizó la correlación de las variables cuantitativas mediante el coeficiente de Pearson (r) y de Spearman (r_s). Se realizó un análisis de regresión logística con el objetivo de determinar las variables que afectan o modifican la localización de la enfermedad, la negatividad de la reacción de Mantoux, el incumplimiento del tratamiento, los efectos secundarios del mismo y la mortalidad por la tuberculosis. El nivel de significación estadística se estableció con $p < 0,05$.

IV. Resultados

INCIDENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN EL FERROL.

Durante el período de estudio fueron diagnosticados de enfermedad tuberculosa de cualquier localización 1.202 pacientes. No se pudo revisar el 5,1% de las historias clínicas por no localizarse en el archivo o corresponder a pacientes con un seguimiento extrahospitalario de su enfermedad.

Se valoraron 1.142 casos (94,8%), comprobándose la realidad del diagnóstico en todos ellos. De los 1142 casos, 144 tenían antecedente de tuberculosis, lo que supone 998 casos nuevos y una tasa de incidencia de al menos 65,6 por cien mil personas-año.

En la tabla 1 (pag. 93) se muestra el número de casos y la tasa de incidencia en los siete años. Esta tasa osciló entre 46,2 por cien mil en la zona rural y 62,5 en la zona urbana (figura 1, pag. 94)

El 98,5% de los pacientes eran naturales y residentes en el área sanitaria y sólo un caso era extranjero, de procedencia africana.

No se detectó ningún brote nosocomial y existió constancia de una familia con afectación de cuatro personas y en varias más se afectaron tres o dos casos.

El 72,2% de los casos se ingresaron para su diagnóstico y tratamiento inicial.

En la distribución por sexo 645 eran varones (64,6%) y 353 mujeres. La tasa específica de los varones fue de 87,9/100.000 personas-año y la de las mujeres de 44,8 (razón varón mujer= 1,96; IC: 1,73-2,01). Las tasas específicas según grupo de edad y sexo mostraron un predominio de la tuberculosis entre los varones en todos los grupos de edad (tabla 2, pag. 95).

La figura 2 (pag. 96) muestra las tasas específicas por grupos de edad. Los grupos de edad más afectados fueron los de 15-35 años, pero también existió una alta incidencia en los niños, con una tasa de incidencia de 33,1/100.000 personas-año en el grupo de 0 a 4 años. El 60% de los pacientes presentaban una edad menor de 35 años y la media de edad de toda la serie fue de $35,7 \pm 19,9$ años (amplitud 1-90), sin diferencia significativa entre hombres y mujeres, y resultó menor en los pacientes VIH positivos ($30,2 \pm 6,6$) ($p < 0,05$).

En los tres últimos años del estudio se evidenció un aumento ligero y no significativo en la media de edad de los pacientes, tabla 3 (pag. 97).

De los 1.015 pacientes en que se valoró, el antecedente de tuberculosis estaba presente en 144 (14,2%; IC95% 12,1-16,3).

La infección por el VIH se asoció en 89 de los 867 casos valorados (10,3%; IC 95% 8,3-

12,3%), con una mayor frecuencia en el varón (70 varones frente a 19 mujeres) ($p < 0,05$). No se detectó en los siete años del estudio modificaciones significativas en el porcentaje de pacientes tuberculosos con infección por el VIH (fig. 3, pag. 98). Se encontró un único caso con anticuerpos frente al VIH en los 65 pacientes diagnosticados de tuberculosis en el grupo de edad infantil.

De los 998 casos de tuberculosis, en 629 (63%) pacientes el diagnóstico se realizó por métodos microbiológicos. De los 629 casos, 547 correspondieron a tuberculosis pulmonar. En 536 de éstos se procesó como muestra diagnóstica el esputo resultando el cultivo positivo en 488 (91%); 361 (67,4%) presentaban baciloscopia positiva, lo que supone una tasa de incidencia de bacilíferos de 23,4 por cien mil personas-año, y una relación entre incidencia de todas las formas de tuberculosis bacilíferas / no bacilíferas igual a 0,36 (aproximadamente por cada 2 bacilíferos hay 5 no bacilíferos).

La evolución interanual de la tasa de bacilíferos se muestra en la figura 4 (pag. 99). Durante los siete años del estudio no se produjeron modificaciones significativas en la tasa de bacilíferos.

De los 361 casos bacilíferos, 30 (8,3%) correspondían a pacientes con infección por el VIH (tasa de 1,94 por cien mil personas-año).

La rentabilidad del estudio microbiológico fue menor en la edad infantil; la baciloscopia en esputo fue positiva en 3 (7,9%) de los 38 casos de tuberculosis pulmonar y el cultivo en 7 (18,4%).

El diagnóstico fue anatomopatológico en 98 (9,8%) de los 998 casos, en 87 (8,7%) se realizó por métodos microbiológicos y anatomopatológicos, y en 184 (18,4%) el diagnóstico fue clínico.

Respecto a los días de clínica el 55,4% de los pacientes bacilíferos presentaron un período sintomático previo al diagnóstico igual o superior a un mes.

La distribución de la localización de la tuberculosis puede verse en la figura 5 (pag. 100).

Ochenta y cinco pacientes presentaron dos localizaciones de la enfermedad. La localización más frecuente fue la pulmonar, presentada por 657 pacientes (65,8%), en 73 de estos casos existió más de una localización. El análisis univariado (tabla 4, pag. 101) muestra que la tuberculosis pulmonar (464 casos frente a 193) fue más frecuente en el varón ($p < 0,00001$), mientras que las localizaciones ganglionar (51 casos frente a 31) ($P < 0,00001$), osteoarticular (9 casos frente a 6) y cutánea (9 casos frente a 6) fueron más frecuentes en mujeres ($p < 0,05$). La tuberculosis miliar (31 casos frente a 11) fue más frecuente en los hombres que en las mujeres.

Respecto a la localización de la enfermedad en los pacientes con infección por el VIH fue pulmonar en 51 casos (57,3%). En 37 casos la enfermedad se localizó exclusivamente en pulmón (41,6%) y en 14 pacientes en pulmón y uno o más órganos (15,7%). En 52 casos se localizó fuera del pulmón (58,4%), siendo las más frecuentes la forma miliar presente en 23 y la forma ganglionar presente en 17 pacientes. Existió afectación pleural en tres casos, en dos de ellos asociada a localización pulmonar.

La edad también influyó en la localización de la enfermedad. Fue inferior en la pleuritis y mayor en la tuberculosis ganglionar y meníngea (tabla 5, pag. 101).

En la edad infantil existió una localización pulmonar en 38 casos (58,5%) y una localización exclusivamente extrapulmonar en 27, con 3 casos de meningitis tuberculosa.

Teniendo en cuenta las tres variables a la vez (presencia o no de infección por el VIH, sexo y edad), la localización miliar (OR=22,5) y ganglionar (OR=4,3) se encuentran asociadas con la presencia de infección por el VIH, mientras que la localización pleural (OR=0,1) no lo está (tabla 6, pag. 102).

INFRADECLARACIÓN DE LA TUBERCULOSIS RESPIRATORIA EN EL HOSPITAL A. MARCIDE-NOVOA SANTOS

De los 1.142 pacientes en los que fue posible revisar la historia clínica, 958 presentaron tuberculosis respiratoria. Los resultados que presentamos se refieren a estos 958 casos.

El 98,5% residían en nuestra área sanitaria. La distribución por sexo fue de 671 varones (70%) y 287 mujeres, y la relación varón : mujer de 2,3 : 1.

La media de edad de los pacientes fue de $35,46 \pm 18,8$ años (amplitud 1 - 93 años). El 59,9% de los pacientes tenían una edad menor de 35 años.

Se declararon 479 casos del total de 958 (50%).

En 803 (83,8%) casos el diagnóstico se realizó por métodos microbiológicos y/o anatomopatológicos, de los que fueron declarados 390 (48.7%).

En 155 casos el diagnóstico fue clínico y se declararon 89 (57,4%), por lo que no se aprecian diferencias significativas según el método diagnóstico en cuanto al grado de declaración.

La tuberculosis pulmonar presente en 759 pacientes (79,2%) fue la forma más declarada ($p < 0.05$), aunque sólo se notificaron 382 casos (50,3%). En 417 (54,9%) pacientes con

tuberculosis pulmonar la baciloscopia en esputo fue positiva y fueron declarados 224 de éstos (53,7%).

La declaración fue diferente según los grupos de edad ($p < 0,001$). La distribución de los casos de tuberculosis respiratoria notificados y no notificados por grupos de edad se refleja en la figura 6 (Pag. 103). La declaración fue proporcionalmente menor en los ancianos y mayor en el grupo de edad comprendida entre 0 y 10 años ($p < 0,05$). En 20 de los 30 (66,7%) pacientes incluidos en el grupo de edad de 0 a 10 años el diagnóstico fue clínico, proporción mayor que en los otros grupos de edad ($P < 0,05$). Fueron declarados 16 de los 20 casos con diagnóstico clínico y 7 de los 10 con diagnóstico microbiológico y/o anatomopatológico.

El antecedente de tuberculosis fue valorado en 828 casos y estaba presente en 115 (13,9%; IC95% 11,6-16,2), de los que se declararon 57 (49,6%).

La asociación de infección por el VIH se valoró en 832 casos y se asoció en 101 (12,1%; IC95% 9,9-14,3), de los que se declararon 49 (48,5%). Ninguno de estos antecedentes influyó en el grado de declaración.

La distribución de los casos de tuberculosis diagnosticados y declarados según la especialidad médica figura en la tabla 7 (pag. 104). El médico internista fue el médico que más casos declaró, posiblemente por ser el médico que más casos de tuberculosis diagnosticó. Algunos casos fueron declarados por médicos que no realizaron el diagnóstico inicial del paciente.

El grado de declaración de la enfermedad aumentó de forma significativa ($p < 0,001$) a lo largo de estos siete años, como refleja la figura 7 (pag. 105).

Durante el período de estudio 41 (4,3%) casos de tuberculosis respiratoria declarados no figuraban registrados en sanidad.

ESTUDIO DE CONTACTOS

Durante el período de estudio fueron seguidos en consulta 207 pacientes bacilíferos. Se estudiaron los contactos de 119 de ellos. La distribución de los casos estudiados en el área sanitaria se corresponde con la de la serie global.

Los 119 pacientes bacilíferos presentaron 422 contactos con una media de $3,6 \pm 1,96$ (amplitud 1-10) contactos por paciente bacilífero.

De los 422 contactos estudiados, 233 (55,2%) presentaban infección tuberculosa (reacción de Mantoux positiva). Lo que supone una media de $1,18 \pm 1,53$ contactos infectados por paciente bacilífero.

De los 422 contactos estudiados, 27 (6,4%) presentaron tuberculosis activa en el momento del estudio. Lo que supone una media $0,14 \pm 0,4$ enfermos de tuberculosis por caso bacilífero.

OPORTUNIDADES PÉRDIDAS PARA PREVENIR LA TUBERCULOSIS Y COSTES DERIVADOS.

Fueron seguidos 535 pacientes con tuberculosis durante el período de estudio, el 99,3% eran naturales y residentes en el área sanitaria. 321 (60%) eran varones y 214 mujeres.

La media de edad fue de $35,7 \pm 18,8$ años (amplitud: 7-93 años).

El 14,3% (IC 95%: 11,3-17,3) tenían antecedente de tuberculosis y el 8,6% (IC 95%: 6,2-11) presentaban infección por el VIH.

De los 535 casos, en 205 (38,3%) se perdió al menos una oportunidad para prevenir su proceso tuberculoso (Tabla 8, pag. 106).

De los 205 pacientes, 31 fueron diagnosticados previamente de tuberculosis activa, pero reconocieron no haber completado de forma adecuada el tratamiento. De ellos, seis pacientes no completaron una segunda tanda de tratamiento y dos pacientes no lo completaron en tres ocasiones previas.

Trece de los 205 pacientes no cumplieron una quimioprofilaxis previa.

A 12 pacientes no se les dio quimioprofilaxis a pesar de que existían indicaciones para ello (10 con prueba de tuberculina positiva y menos de 35 años de edad, y 2 mayores de 35 años con test cutáneo positivo y factores de riesgo asociados, diabetes y gastrectomía en un caso y gastrectomía en otro).

A 149 (27,8% de todos los pacientes en el estudio) no se les realizó prueba de tuberculina a pesar de que existía indicación. Entre los 149 pacientes, 80 (53,7%) referían contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar y 82 (55%) presentaban algún factor de riesgo médico para desarrollar tuberculosis (64 tenían un factor, 16 dos factores y 2 tres o más) (Tabla 9, pag. 106).

De los 149 pacientes 119 tenían un factor de riesgo, 28 dos factores y 2 tres o más indicaciones para realizar el test cutáneo con tuberculina.

De los 330 pacientes con tuberculosis para los que no hemos identificado ninguna oportunidad perdida para prevenir la enfermedad, 23 aseguraron haber cumplido correctamente el

tratamiento, pero 8 de ellos fueron tratados bastantes años atrás, antes de la introducción de la isoniacida en el mercado. Cinco dijeron haber cumplido al menos 6 meses de quimioprofilaxis con isoniacida. Ciento ocho tenían test cutáneo negativo, 7 tenían test cutáneo positivo, pero sin factores de riesgo asociados y con edad mayor de 35 años, y 187 no tuvieron indicación para realizar test cutáneo.

Fueron ingresados 170 de los 205 pacientes con alguna oportunidad perdida (82,9%), con una estancia media de $19,6 \pm 14,8$ días, y un total de días de ingreso de 3.417, lo que supone un coste hospitalario de 131.482.000 pesetas.

En 35 pacientes el diagnóstico y tratamiento se realizó de forma ambulatoria.

La media de revisiones fue de $4,3 \pm 2,6$ (en total 875).

El coste directo total, las localizaciones de la enfermedad y el coste directo medio por localización figuran en la tabla 10 (pag. 107).

Diecinueve pacientes con tuberculosis pulmonar presentaron además afectación pleural en 13 casos, afectación ganglionar en 5 y afectación meníngea, ósea y de piel en un caso cada una. Para los cálculos de costes directos se consideraron como localización pulmonar.

El coste directo del total de los 205 pacientes ascendió a 146.581.056 pesetas.

De los 152 pacientes con localización pulmonar de la tuberculosis 105 (69,1%) fueron bacilíferos. Presentaron $56,6 \pm 44,3$ días de clínica hasta ser diagnosticados de la enfermedad y se estimó que los 105 pacientes bacilíferos tendrían 378 contactos, 209 de ellos infectados y 24 enfermos.

El coste del estudio y quimioprofilaxis de los contactos infectados ascendería a 4.712.741 pesetas. El tratamiento de los 24 contactos enfermos ascendería a 17.160.696 pesetas. El estudio de los 145 contactos restantes ascendería a 1.377.065 pesetas. Lo que supone un coste indirecto total de 23.250.502 pesetas.

La profesión de los 205 pacientes que perdieron al menos una oportunidad para prevenir la tuberculosis figura en la tabla 11 (pag. 107).

Ochenta y siete pacientes desarrollaban una actividad laboral remunerada en el momento de enfermar y el tiempo medio de baja laboral por la tuberculosis fue de $147,6 \pm 112,6$ días (Tabla 12, pag. 108).

De los 205 pacientes con alguna oportunidad perdida para prevenir la tuberculosis 8 fallecieron por la enfermedad; dos, con infección por el VIH, a los 34 años de edad, y seis, sin infección por el VIH, a los 22, 28, 67, 72, 74 y 86 años respectivamente.

En el grupo de enfermos en los que se perdió alguna oportunidad de prevención de la tuberculosis existió una mayor frecuencia de antecedente de tuberculosis, de tratamiento previo no cumplido, de diabetes, de neoplasia, de etilismo crónico, de ADVP, de infección por el VIH, de contacto con tuberculosis pulmonar y de prueba de tuberculina previa positiva que en el grupo de enfermos en los que no se perdieron oportunidades de prevención ($p < 0,05$). En las demás variables analizadas no existieron diferencias.

ESTUDIO DE RESISTENCIAS DE *M. tuberculosis*.

Se realizó el estudio de resistencias en 213 cepas aisladas en 211 pacientes.

El 98,1% eran residentes en el área sanitaria y sólo un caso correspondía a una inmigrante de origen africano, en la que se aisló una cepa sensible a todas las drogas.

De los 211, 146 (69,2%) eran varones y 65 mujeres. La media de edad fue de $36,8 \pm 18,4$ años (amplitud 5-95) y el 58,2% tenían una edad inferior a 35 años.

De los 213 cepas estudiadas, 27 (12,7%; IC 95%: 8,2-17,2) cepas correspondían a pacientes con infección por el VIH.

En 40 (18,8%) casos existía antecedente de tratamiento previo y 24 (60%) de ellos reconocían que no lo habían realizado de forma correcta.

De los 213 casos de tuberculosis, en 146 (68,5%) el paciente fue ingresado para estudio y las localizaciones de la enfermedad figuran en la tabla 13 (pag. 109).

Existió resistencia a alguna droga en 10 cepas, lo que supone unas resistencias globales del 4,7%. Las resistencias globales en pacientes con infección por el VIH fueron del 11,1% frente al 3,8% en los VIH negativos, diferencias no significativas.

En la tabla 14 (pag. 109) figuran las resistencias primarias y en la tabla 15 (pag. 109) las resistencias secundarias a los fármacos de primera línea.

Las resistencias primarias a los fármacos antituberculosos fueron inferiores al 4%.

No existieron diferencias en el porcentaje de resistencias primarias o secundarias entre los pacientes con o sin infección por el VIH.

En sólo un caso (0,5%) existía multirresistencia. Correspondía a un paciente con infección por el VIH que no cumplimentó el tratamiento de forma correcta y desarrolló primero resistencia a isoniacida y más tarde también a rifampicina. Falleció de meningitis tuberculosa a las 48 horas de ingreso.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA TUBERCULOSIS

Fueron seguidos 535 pacientes con 545 episodios de tuberculosis. A efectos de cálculos se consideró cada episodio como un caso.

En un análisis global de la serie, 329 fueron varones (60,4%) y 216 mujeres. La media de edad de los pacientes fue de $35,9 \pm 18,8$ años (amplitud 7-93 años), sin diferencias según el sexo, pero resultó inferior en los pacientes con infección por el VIH ($30,1 \pm 6,2$ frente a $36,4 \pm 19,6$; $p < 0,001$). Todos eran de nacionalidad española y el 99,6% eran naturales y residentes en el área sanitaria. Ingresaron para estudio y tratamiento 452 (82,9%) casos, con una estancia media de $19,1 \pm 16,2$ días (amplitud 1-150).

El estado civil de todos los casos fue: solteros 285 (52,3%), casados 209 (38,3%), viudos 27 (4,9%), separados o divorciados 21 (3,8%) y en tres casos desconocido.

Las profesiones más frecuentes de los enfermos fueron la de estudiantes, parados, pensionistas y amas de casa (tabla 16, pag. 110).

De 541 casos en que se valoró, 76 (13,9%; IC95: 11-16,8) tenían antecedente de tuberculosis. De los 545 pacientes, 48 tenían infección por el VIH (8,8%; IC95%: 6,4-11,2). Otros factores de riesgo predisponentes para la tuberculosis fueron el alcoholismo (19%), la ADVP (9,3%), la diabetes (4,2%) y la coexistencia de neoplasia (2,2%) (tabla 17, pag. 111).

De 531 casos en los que se valoró, en 183 (34,5%) pacientes existía antecedente de contacto con tuberculosis pulmonar. Setenta y siete (14,5%) de los 531 habían sido vacunados con BCG.

De los 531, 60 (11,3%) tenían reacción de Mantoux positiva previa, 121 (22,8%) reacción negativa, a 348 (65,7%) nunca se le había realizado y en 16 casos no se valoró este aspecto.

El diagnóstico fue realizado de forma empírica, por los hallazgos clínico-radiológicos y

buena respuesta al tratamiento específico, en 88 (16,1%) casos y por estudio del esputo en 258 (47,3%).

Del total de la serie se realizó auramina en 521 casos, en 258 (49,5%) con resultado positivo. El cultivo no se realizó en 65 (11,9%) de los casos. De los 480 casos en que se realizó, fue negativo en 120 (25%) y positivo en 360 (75,1%); en 357 se identificó *Mycobacterium tuberculosis*, en 1 caso *Mycobacterium kansasii*, en 1 caso *Mycobacterium bovis* y en un caso no se identificó la especie.

En 381 casos no se realizó estudio histológico. De los 164 casos en los que se realizó, en 124 (75,6%) se evidenciaron granulomas con necrosis caseificante, en 23 (14%) granulomas sin necrosis y en 17 (10,4%) no se evidenciaron granulomas.

Las localizaciones más frecuentes de la enfermedad fueron la pulmonar (59,6%), la pleural (22,6%), la ganglionar (12,2%) y la forma miliar (5,5%) (tabla 18, pag. 111). De los 545 casos, 58 (10,6%) presentaron simultáneamente dos localizaciones de la enfermedad y se analizaron por separado en cada una de las respectivas localizaciones.

Los pacientes con infección por el VIH presentaron una mayor frecuencia de localización miliar, ganglionar y genitourinaria ($p < 0,05$), y menor frecuencia de localización pleural (tabla 19, pag. 112).

Los hombres presentaron con mayor frecuencia una localización pulmonar ($p < 0,001$) y menor frecuencia de localización cutánea, ganglionar y genitourinaria ($p < 0,05$) (tabla 19, pag. 112).

Los pacientes vacunados con BCG presentaron mayor frecuencia de localización pulmonar (OR 3,5; IC 95%: 1,9-6,4, $p < 0,001$), menor frecuencia de localización pleural (OR 0,45; IC 95%: 0,2-0,9, $p=0,02$) y menor frecuencia de formas miliares y meníngeas, aunque sin significación estadística en estas localizaciones.

La edad también influyó en la localización de la enfermedad y resultó menor en las formas peritoneales y pleurales y fue mayor en las formas ganglionares y cutáneas ($p < 0,05$) (tabla 20, pag. 113).

Teniendo en cuenta la presencia o no de infección por el VIH, el sexo, la edad y la vacunación con BCG, la variable más determinante de la localización miliar (OR 25,1) y ganglionar (OR 6,98) de la enfermedad fue la presencia de infección por el VIH (tabla 21, pag. 114).

La síntomas, hallazgos exploratorios, analíticos, radiológicos y la rentabilidad diagnóstica de los distintos métodos y muestras estudiadas se detallan por separado en los pacientes con y sin infección por el VIH, según las distintas localizaciones de la enfermedad.

TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 48 (8,8%) presentaron infección por el VIH. Los aspectos comparativos con los pacientes sin infección por el VIH figuran en la tabla 22 (pag. 115).

La tuberculosis fue más frecuente en varones y se dio en edades más jóvenes. De los 48 casos, 33 (68,7%) fueron varones y 15 mujeres. La media de edad fue de $30,2 \pm 6,2$ años, amplitud 13-52, frente a $36,4 \pm 19,6$ en VIH negativos ($p < 0,001$). El porcentaje de ingreso para estudio no fue diferente según la presencia o no de infección por el VIH y la estancia media fue algo superior en los VIH positivos. Fueron ingresados para estudio 40 (83,3%) de los 48 casos, con una estancia media de $23,8 \pm 17,4$ días, amplitud 4-105, frente a $18,6 \pm 16,1$ en pacientes VIH negativos ($p=0.052$).

Los pacientes con infección por el VIH presentaron una mayor frecuencia de antecedente de tuberculosis (OR 5,02; IC95%: 2,6-9,7; $p < 0,001$), ADVP (OR 525,7; IC95%: 164,8-200,8; $p < 0,001$), tabaquismo (OR 7,5; IC95%: 3,4-16,5; $p < 0,001$) y vacunación con la BCG (OR 3,4; IC95%: 1,7-6,7; $p < 0,001$) que los no infectados. De los 45 casos en que se valoró, 18 (40%) casos tenían antecedente de tuberculosis. De los 48, uno (2,1%) era diabético, 1 (2,1%) tenía neoplasia asociada, 12 (25%) tenían etilismo crónico, 37 (90,2%) tabaquismo, 4 cumplían criterios de bronquitis crónica, 43 (89,6%) casos eran ADVP y 1 (2%) tenía IRC. De 43 casos en que se valoró, 20 (46,5%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar y 14 de 42 (33,3%) antecedente de vacunación con BCG.

El antecedente de haber realizado una reacción de Mantoux antes del episodio de tuberculosis fue más frecuente en pacientes con infección por el VIH (OR 6,6; IC95%: 3,2-13,4; $p < 0,001$), así como un resultado de positividad (OR 4,01; IC95%: 2-8,3; $p < 0,001$) y la prescripción de quimioprofilaxis previa (OR 4,01; IC95%: 1,4-11,7). Trece (30,2%) tenían reacción de Mantoux positiva previa. A 5 (60%) de ellos se les había indicado quimioprofilaxis, pero 3 no la cumplieron. En 19 (44,2%) casos la reacción de Mantoux previa fue negativa y en 11 (25,6%) casos no se les había realizado nunca.

Ocho pacientes presentaron dos localizaciones de la enfermedad. Las localizaciones más frecuentes de la tuberculosis fueron la pulmonar (50%), la forma miliar (31,2%) y la ganglionar (25%) (tabla 23, pag. 116). La localización miliar se presentó con cifras más bajas de linfocitos CD4 (Tabla 24, pag. 116).

TUBERCULOSIS PULMONAR

De los 48 casos con infección por el VIH, 24 (50%) tenían una localización pulmonar de la tuberculosis. Los aspectos comparativos con la tuberculosis pulmonar en pacientes VIH negativos figuran en la tabla 25 (pag. 117).

La afectación predominó en el sexo varón y no se dieron diferencias en la media de edad de los casos con otras formas de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH, ni con la tuberculosis pulmonar en pacientes VIH negativos. Tampoco existieron diferencias en el porcentaje de ingreso para estudio ni en la estancia media. De los 24 casos, 14 (58,3%) fueron varones y 10 mujeres. La media de edad fue de $31,7 \pm 5,4$ años (amplitud 26-52). Fueron ingresados 21 (87,5%), con una estancia media de $19,3 \pm 10,8$ días (amplitud 5-43).

Los pacientes con infección por el VIH presentaron una mayor frecuencia de antecedente de tuberculosis (OR 5,3; IC95%: 2,2-12,7; $p < 0,001$), ADVP (OR 462; IC95%: 90,5-2358,2; $p < 0,001$), vacunación con la BCG (OR 5,8; IC95%: 2,4-13,6; $p < 0,001$) y tabaquismo (OR 4,2; IC95%: 1,5-11,5) que los no infectados. Once (45,8%) casos tenían antecedente de tuberculosis. De los 11, 9 (81,8%) no cumplieron el tratamiento de forma correcta. En otros 5 casos existía antecedente de quimioprofilaxis que no se cumplimentó en 3 (60%). Entre otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, uno (4,2%) era diabético, 8 (33,3%) tenían etilismo crónico, 19 (79,2%) tabaquismo, 2 (8,3%) cumplían criterios de bronquitis crónica, 22 (91,7%) eran ADVP y uno (4,2%) tenía IRC.

Trece (54,2%) casos presentaban antecedente de vacunación con BCG y de 23 casos en que se valoró, 13 (56,5%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar.

De los 24 casos, en uno (4,2%) la tuberculosis fue un hallazgo clínico en un paciente asintomático y los otros casos presentaban síntomas con un tiempo medio hasta el diagnóstico de $42,8 \pm 42,1$ días (amplitud 6-180). Período sintomático que no mostró diferencias con el de la tuberculosis pulmonar en pacientes sin infección por el VIH.

Los síntomas más frecuentes fueron la astenia, anorexia, pérdida de peso y tos (tabla 26, pag. 118). Los pacientes con infección por el VIH presentaron algunas diferencias clínicas en la presentación de la tuberculosis pulmonar frente a los pacientes sin infección por el VIH con esta misma localización de la enfermedad. La presencia de fiebre (OR 5,3, IC95%: 2,04-13,7, $p=0,0002$), anorexia (OR 4,45, IC95%: 1,29-15,25, $p=0,009$), pérdida de peso (OR 4,12, IC95%: 1,37-12,35, $p=0,007$), aparición de un bultoma (OR 19,9, IC95%: 4,15-94,9, $p=0,0007$), cefalea (OR 4,23, IC95%: 1,52-11,7, $p=0,01$) y diarrea (OR 24,75, IC95%: 6,4-95,6, $p=0,00001$) fueron más frecuentes, mientras que la hemoptisis fue menos frecuente (OR 0,14, IC95%: 0,02-1,06, $p=0,3$).

En la exploración física fue más frecuente que en la tuberculosis pulmonar de los

pacientes sin infección por el VIH la presencia de fiebre (OR 3,5; IC95%: 1,4-9,2), adenopatías (OR 26,2; IC95%: 8,9-76,5; $p < 0,001$), hepatomegalia (OR 6; IC95%: 2,5-14,2; $p < 0,001$), esplenomegalia (OR 42,8; IC95%: 4,3-430,1); con menor frecuencia se objetivaron estertores pulmonares (OR 0,3; IC95%: 0,09-0,8). La fiebre se evidenció en 18 (75%) casos, febrícula en 5 (20,8%), estertores pulmonares en 4 (16,7%), hepatomegalia en 12 (50%), esplenomegalia en 3 (12,5%), adenopatías en 10 (41,7%) casos, eritema nodoso en uno (4,2%) y lesiones de urticaria en otro (4,2%).

Los pacientes con infección por el VIH presentaron una frecuencia mayor de estudios radiológicos de tórax normal que los VIH negativos (OR 19,7; IC95%: 5,5-70,9; $p < 0,001$) y una frecuencia menor de formas cavitadas (OR 0,2; IC95%: 0,06-0,7). La localización de la afectación pulmonar fue más frecuente en lóbulos superiores. En lóbulo superior derecho en el 83,3% y en el lóbulo superior izquierdo en el 44,4% (tabla 27, pag. 119). Seis (25%) casos presentaron estudio radiológico normal. La afectación fue extensa en 9 (37,5%) casos, moderada en 4 (16,7%) y mínima en 5 (20,8%). De los 24 casos , 10 presentaron un patrón radiológico definido y resultaron más frecuentes la presencia de adenopatía hiliar (30%) y la cavitación (30%) (tabla 28, pag. 119). El valor medio de los linfocitos CD4 fue mayor en las formas cavitadas (media $543 \pm 363,4$ frente a $175,1 \pm 179,8$; $p=0,046$).

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en 19 (86,4%) casos, que fue microcítica en 3 (15,8%), normocítica en 13 (68,4%) y macrocítica en 3 (15,8%). Se evidenció leucocitosis en el 4,2%, leucopenia en el 33,3%, linfopenia en el 37,5%, monocitopenia en el 12,5% de los casos y trombocitosis en ninguno (tabla 29, pag. 120). La anemia (OR 4,7; IC95%: 1,1-20,6), la leucopenia (OR 11,7; IC95%: 4,2-32,6; $p < 0,001$) y la linfopenia (OR 4,1; IC95%: 1,7-10,1) fueron más frecuentes que en la tuberculosis pulmonar de los pacientes sin infección por el VIH.

La rentabilidad diagnóstica de los estudios microbiológicos y anatomopatológicos en la tuberculosis pulmonar no mostró diferencias según la presencia o no de infección por el VIH. El diagnóstico fue empírico en 2 casos (8,3%) y en el resto las muestras que permitieron establecer el diagnóstico con más frecuencia fueron el esputo (79,2%) y la biopsia de adenopatía (8,3%) (tabla 30, pag. 121).

La auramina fue positiva en 14 (60,9%) de los 23 casos en que se realizó y negativa en 9. El cultivo no se realizó en un caso y resultó positivo con aislamiento de *M. tuberculosis* en 22 (91,7%) y negativo en uno.

Cuando se analiza el esputo como muestra diagnóstica, de los 19 casos estudiados la auramina fue positiva en 12 (63,1%) y el cultivo en los 19 (100%). Existió una asociación entre la presencia de infección por el VIH y la auramina positiva en esputo en el sentido de que son menos bacilíferos que los pacientes sin infección por el VIH (OR= 0,54; IC95%: 0,22-1,32, $p=0,2$).

En los 2 casos en que se realizó estudio histológico se evidenciaron granulomas necrotizantes.

La reacción de Mantoux resultó negativa con mayor frecuencia que en los pacientes sin infección por el VIH ($p = 0,052$). La reacción de Mantoux fue positiva en 5 (50%) de los 10 casos en que se realizó. No se realizó en 13 ocasiones, de ellos 8 (61,5%) con reacción previa positiva.

Las pautas de tratamiento utilizadas con más frecuencia fueron las de nueve meses de duración con tres (33,3%) o cuatro drogas (37,5%) (tabla 31, pag. 121), a diferencia de las de seis meses que fueron las más utilizadas en pacientes VIH negativos ($p < 0,001$). En ningún caso se asoció tratamiento con corticoides ni fue necesario tratamiento quirúrgico.

Trece (54,2%) casos cumplieron el tratamiento y 11 (45,8%) no. La evolución fue a la curación en 6 (27,3%) de los 22 seguidos. Dos (9,1%) fallecieron por la tuberculosis y 6 (27,3%) por otras causas. Se dieron 7 (31,8%) fracasos terapéuticos y 1 (4,5%) recaída, todos en no cumplidores. No existieron diferencias en la mortalidad por la tuberculosis en la tuberculosis pulmonar según la presencia o no de infección por el VIH.

El seguimiento medio de los pacientes fue de $21,7 \pm 19,5$ meses, mediana 14, amplitud 1-60, total 521 meses.

TUBERCULOSIS MILIAR

De los 48 casos con infección por el VIH, 15 (31,2%) tenían una forma miliar de tuberculosis. Los aspectos comparativos con la tuberculosis miliar en pacientes VIH negativos figuran en la tabla 32 (pag. 122).

La afectación predominó en el sexo varón y la media de edad de los pacientes fue inferior que en la tuberculosis miliar de los no infectados por el VIH. No existieron diferencias en el porcentaje de ingresos para estudio ni en la estancia media. De los 15 casos, 13 (86,7%) fueron varones y 2 mujeres. La media de edad fue de $30,8 \pm 6,1$ años, amplitud 23-48, frente a $49,9 \pm 20,2$ en los VIH negativos ($p < 0,05$). Todos ingresaron para estudio y la estancia media fue de $30,4 \pm 23,7$ días (amplitud 4-105).

Los pacientes con infección por el VIH presentaron una mayor frecuencia de antecedente de tuberculosis (OR 2,9; IC95%: 1,6-5,03), ADVP (OR 16; IC95%: 2,4-106,7; $p < 0,001$) y tabaquismo (OR 24; IC95%: 2,4-240,6) que los no infectados. En 6 (46,1%) de los 13 casos en que se valoró existía antecedente de tuberculosis y tratamiento previo. De los 6, 5 (83,3%) no lo cumplieron de forma correcta. De los 15 casos de tuberculosis miliar, 1 (6,7%) tenía un proceso

neoplásico asociado, 2 (13,3%) tenían etilismo crónico, 12 (80%) tabaquismo, 1 cumplía criterios de bronquitis crónica y 14 (93,3%) eran ADVP.

De los 13 casos en que se valoró, 5 (38,5%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar y 1 (9,1%) de 11 antecedentes de vacunación con BCG.

Todos los casos presentaban síntomas con un tiempo medio hasta el diagnóstico de $49,4 \pm 35,9$ días (amplitud 8-120). Período sintomático similar al de la tuberculosis miliar en pacientes sin infección por el VIH. Los síntomas más frecuentes fueron la presencia de astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre (tabla 33, pag. 123).

Los pacientes con infección por el VIH presentaron con mayor frecuencia astenia (OR 10, IC95%: 1,03-97,04, $p=0,04$) y pérdida de peso (OR 6,12, IC95%: 1,02-36,9, $p=0,53$) que los pacientes sin infección por el VIH con esta misma localización de la enfermedad.

En la exploración física fue más frecuente que en la tuberculosis miliar de los pacientes sin infección por el VIH la presencia de adenopatías (OR 3,1; IC95%: 1,7-5,8). Se evidenció fiebre en 14 (93,3%) casos, estertores pulmonares en 5 (33,3%), hepatomegalia en 7 (45,7%), esplenomegalia en 4 (26,7%), ascitis en 1 (6,7%), adenopatías en 8 (53,3%) casos, disminución del nivel de consciencia en un caso y trombosis venosa profunda en otro.

La afectación pulmonar en el estudio radiológico predominó en lóbulos superiores y cuatro casos presentaron estudio radiológico de tórax normal al inicio. De los 15 casos, 9 presentaron un patrón radiológico definido, 6 (66,7%) con un patrón miliar y 3 (33,3%) con adenopatías hiliares.

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en 14 (93,3%) casos, que fue microcítica en 3 (21,4%), normocítica en 8 (57,1%) y macrocítica en 3 (21,4%) casos respectivamente. Se evidenció leucopenia en el 66,7% de los casos, linfopenia en el 86,7% y trombopenia en el 37,5%. En ningún caso existió leucocitosis ni trombocitosis. La VSG estaba elevada en todos los casos (tabla 34, pag.124). La anemia, la leucopenia (OR 12; IC95%: 1,9-75,7), la linfopenia (OR 23,8; IC95%: 3,3-169,4) y la monocitopenia (OR 11,4; IC95%: 1,2-110,4) fueron más frecuentes y la leucocitosis menos frecuente que en la tuberculosis miliar de los pacientes sin infección por el VIH ($p < 0,05$).

En ningún caso se realizó un diagnóstico empírico a diferencia de la tuberculosis miliar en VIH negativos. Las muestras que permitieron establecer el diagnóstico con mayor frecuencia fueron el esputo (53,3%), la orina (20%) y el broncoaspirado (13,3%) (tabla 35, pag. 125). La auramina fue positiva en 11 (73,3%) de los 15 casos y el cultivo resultó positivo con aislamiento de *M. tuberculosis* en 14 (93,3%) casos. En un caso no se realizó cultivo.

El estudio histológico se realizó en 6 casos, en 5 (83,3%) mostró granulomas

necrotizantes y en 1 inflamación inespecífica.

No existieron diferencias en los resultados de la reacción de Mantoux con la tuberculosis miliar en pacientes VIH negativos. La reacción de Mantoux fue positiva en 3 (33,3%) de los 9 casos en que se realizó. En 6 negativa, con anergia en 3 de ellos. No se realizó en 5 ocasiones, de ellos 2 con reacción previa positiva.

Las pautas de tratamiento utilizadas con más frecuencia fueron las de nueve meses de duración con tres (42,9%) o cuatro (50%) drogas (tabla 36, pag. 125). En un caso se asoció tratamiento con corticoides a una pauta 9HR2ZE y en ninguno se realizó tratamiento quirúrgico.

Siete (53,8%) casos cumplieron el tratamiento y 6 (46,1%) no. Un caso falleció antes de iniciar tratamiento. La evolución fue a la curación en 3 (21,4%) de los 14 seguidos. Dos (14,3%) fallecieron por la tuberculosis y 7 (50%) por otras causas. Se dieron 1 (7,1%) fracaso terapéutico y una (7,1%) recaída en pacientes que no cumplieron el tratamiento.

El seguimiento medio de los pacientes fue de $16,6 \pm 11,5$ meses, mediana 18, amplitud 1-39, total 266 meses.

TUBERCULOSIS GANGLIONAR

De los 48 casos con infección por el VIH, 12 (25%) tenían una localización ganglionar de la tuberculosis. Los aspectos comparativos con la tuberculosis ganglionar en pacientes VIH negativos figuran en la tabla 37 (pag. 126).

La afectación predominó en el sexo varón y la media de edad de los pacientes fue inferior que en la tuberculosis ganglionar de los no infectados por el VIH. No existieron diferencias en el porcentaje de ingresos para estudio ni en la estancia media. De los 12 casos, 9 (75%) fueron varones y 3 mujeres (OR 11,7, IC95%: 2,7-51,4 $p < 0,001$). La media de edad fue de $27,5 \pm 6,2$ años, amplitud 13-36, frente a $50,2 \pm 21,1$ ($p < 0,001$). Fueron ingresados 8 (66,7%), con una estancia media de $22,4 \pm 11,9$ días (amplitud 9-41).

Los pacientes con infección por el VIH presentaron una mayor frecuencia de antecedente de ADVP ($p < 0,001$), etilismo crónico, tabaquismo (OR 9,2; IC95%: 2,2-39,8), quimioprofilaxis (OR 16; IC95%; 1,5-171,6) y vacunación con BCG (OR 7,8; IC95%: 1,7-36,6) que los no infectados que presentaban tuberculosis ganglionar ($p < 0,05$). Cinco (41,7%) casos tenían antecedente de tuberculosis y tratamiento previo. De ellos, 3 casos no lo habían realizado de forma correcta. En otros 3 casos existía antecedente de quimioprofilaxis y 2 (66,7%) de ellos no la cumplieron. De los 12 casos

de tuberculosis ganglionar, 3 (25%) tenían etilismo crónico, 9 (75%) tabaquismo, uno (8,3%) cumplía criterios de bronquitis crónica, uno (8,3%) tenía IRC y 10 (83,3%) eran ADVP. Cinco (41,7%) casos presentaban antecedente de vacunación con BCG y 6 (50%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar.

Todos los casos presentaban síntomas con un tiempo medio hasta el diagnóstico de $56,4 \pm 48,1$ días (amplitud 7-180). Período sintomático similar al de la tuberculosis ganglionar en pacientes sin infección por el VIH. Los síntomas más frecuentes fueron la presencia de astenia, anorexia y fiebre (tabla 38, pag. 127).

Los pacientes con infección por el VIH y localización ganglionar de la tuberculosis presentaron algunas diferencias en la presentación clínica respecto a los pacientes sin infección por el VIH. Presentaron con mayor frecuencia fiebre (OR 22,5, IC95%: 4,65- 108,9, $p=0,00006$), astenia (OR 8,31, IC95%: 1,94-35,5, $p=0,005$), anorexia (OR 7,8, IC95%: 1,95-31,2, $p=0,003$), pérdida de peso (OR 12,3, IC95%: 2,82-53,8, $p=0,0009$), tos (OR 10,03, IC95%: 2,4-41,95, $p=0,002$) y sudoración nocturna (OR 5,46, IC95%: 1,43-20,9, $p=0,03$). Con menor frecuencia presentaron la aparición de un bultoma (OR 0,09, IC95%: 0,02-0,047, $p=0,05$).

En la exploración física fue más frecuente que en la tuberculosis ganglionar de los pacientes sin infección por el VIH la presencia de fiebre (OR 21,5; IC95%: 4,2-110,4; $p < 0,001$), hepatomegalia ($p < 0,001$) y esplenomegalia ($p < 0,05$). Se evidenció la presencia de fiebre en 7 (58,3%) casos, febrícula en 2 (16,7%), estertores pulmonares en 1 (8,3%), hepatomegalia en 5 (41,7%), esplenomegalia en 2 (16,7%), adenopatías en 10 (83,3%) casos y lesiones de urticaria en uno (8,3%).

Los pacientes con infección por el VIH presentaron menor afectación de cadenas ganglionares laterocervicales y supraclaviculares que los pacientes sin infección por el VIH (OR 0,02; IC95%: 0,002-0,2; $p<0,001$) (tabla 39, pag. 128).

El estudio radiológico de tórax fue normal en 7 (58,3%) casos y en 5 existía afectación pulmonar, en cuatro con un patrón de adenopatía parahiliar derecha y en 1 caso con afectación del LSD.

La anemia fue más frecuente que en pacientes con tuberculosis ganglionar sin infección por el VIH y no existieron otras diferencias en los hallazgos analíticos. Los hallazgos analíticos mas relevantes fueron la presencia de anemia en los once casos valorados, que fue microcítica en 4 (36,4%), normocítica en 5 (45,4%) y macrocítica en 2 (18,9%). Se evidenció leucocitosis en el 8,3%, leucopenia en el 33,3%, linfopenia en el 25% y linfocitosis, monocitosis, monocitopenia y trombocitosis en el 8,3% cada una de ellas (tabla 40, pag. 129).

La rentabilidad diagnóstico fue similar a la obtenida en la tuberculosis ganglionar de los

pacientes VIH negativos, aunque la positividad del cultivo fue algo superior. El diagnóstico fue empírico en dos (16,7%) casos y en el resto de los casos las muestras que con mayor frecuencia permitieron establecer el diagnóstico fueron la biopsia ganglionar (41,7%) y el estudio del esputo (25%) (tabla 41, pag. 130). La tinción de auramina no se realizó en un caso, fue positiva en 8 (72,7%) de los 11 casos en que se realizó y negativa en 3. El cultivo no se realizó en 2 casos. De los 10 restantes, resultó positivo en 9 (75%) con aislamiento de *M. tuberculosis* y negativo en uno (8,3%).

En 5 casos se realizó estudio histológico que evidenció granulomas necrotizantes.

La reacción de Mantoux fue negativa con mayor frecuencia que en la tuberculosis ganglionar de los pacientes sin infección por el VIH (OR 12,7; 1,6-100,8). La reacción de Mantoux fue positiva en 4 (57,1%) de los 7 casos en que se realizó. No se realizó en 5 ocasiones, de ellos 4 con reacción previa positiva. Tres casos fueron estudiados con multitest y presentaban anergia.

Las pautas de tratamiento utilizadas con más frecuencia fueron las de nueve meses de duración con tres (58,3%) o cuatro (16,7%) drogas (tabla 42, pag. 130), a diferencia de los pacientes VIH negativos en los que fueron más utilizadas las de seis meses ($p < 0.001$). En ningún caso se asoció tratamiento con corticoides ni fue necesario tratamiento quirúrgico.

Siete (58,3%) casos cumplieron el tratamiento y 5 (41,7%) no. La evolución fue a la curación en 7 (58,3%), 1 (8,3%) caso falleció por causas distintas a la tuberculosis, 3 (25%) casos fueron fracasos terapéuticos y uno recaída (8,3%), todos en pacientes que no cumplieron el tratamiento. El seguimiento medio de los pacientes fue de $33,5 \pm 20,9$ meses, mediana 34, amplitud 5-60, total 402 meses.

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA

De los 48 casos con infección por el VIH, 3 (6,2%) tenían una localización genitourinaria de la tuberculosis.

De los tres, uno (33,3%) era varón y 2 mujeres. La media de edad fue de $31,3 \pm 2,1$ años (amplitud 29-33). Ninguno ingresó para su diagnóstico.

Los tres presentaban ADVP, 2 tabaquismo y un caso (33,3%) tenía antecedente de tuberculosis. En un caso existía antecedente de vacunación con BCG y de contacto con tuberculosis.

De los tres pacientes, en 2 el diagnóstico fue un hallazgo al realizar un urocultivo para micobacterias dentro del estudio rutinario. El otro caso presentaba clínica de 30 días de evolución con astenia, pérdida de peso, sudoración nocturna y aparición de bultomas; en la exploración física se

objetivaron adenopatías y febrícula.

El estudio radiológico de tórax fue normal en todos los casos.

El diagnóstico se realizó en un caso (33,3%) por el estudio de esputo y en los otros dos (66,7%) por el urocultivo. La tinción de auramina fue negativa y el cultivo positivo en los 3 casos. En ningún caso se realizó estudio histológico.

La técnica de Mantoux fue negativo en el único caso en que se realizó.

Dos pacientes fueron tratados con la pauta 9HR2ZE y uno con la pauta 9HR2Z. En ningún caso se asociaron corticoides ni cirugía y la evolución fue a la curación en 2 casos y al fracaso terapéutico en el paciente que no completó el tratamiento.

El tiempo de seguimiento fue de $26,3 \pm 15,9$ meses, oscilando entre 8 y 36 meses, con un total de 79 meses.

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

De los 48 casos con infección por el VIH, 2 (4,2%) tenían una localización meníngea de la tuberculosis.

Uno de ellos era un varón de 37 años, ingresado durante 19 días, con antecedente de tuberculosis y tratamiento previo no cumplimentado. Presentaba ADVP, etilismo, tabaquismo y antecedente de contacto con tuberculosis pulmonar, sin vacunación previa con BCG. Tenía clínica de 10 días de evolución de astenia, anorexia, pérdida de peso, tos y expectoración. En la exploración física destacaba fiebre y hepatomegalia. El estudio radiológico de tórax mostró afectación extensa de ambos lóbulos superiores. El diagnóstico se realizó por el estudio del LCR, que presentaba auramina negativa y cultivo positivo (tabla 43, pag. 130). Fue tratado con HRZS, sin corticoides y falleció a los pocos días por la tuberculosis.

El otro caso era una mujer de 19 años de edad, ingresada durante 28 días, que presentaba ADVP, etilismo y tabaquismo, sin antecedente de tuberculosis previa, contacto con tuberculosis pulmonar, ni vacunación con BCG. Tenía clínica de 7 días de evolución con fiebre, cefalea, vómitos, sudoración nocturna, tos seca y dolor pleurítico. En la exploración física se evidenciaba fiebre y adenopatías, sin signos meníngeos. El estudio radiológico de tórax era normal y el diagnóstico se realizó por el estudio del LCR (tabla 43, pag. 130). La reacción de Mantoux fue negativa. Se trató con la pauta 9HR2ZE, sin corticoides y falleció por otras causas a los 44 meses de seguimiento.

TUBERCULOSIS EN PACIENTES SIN INFECCIÓN POR EL VIH

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 497 (91,2%) no presentaron infección por el VIH. Los aspectos comparativos con los pacientes con infección por el VIH figuran en la tabla 22 (pag. 115).

La tuberculosis fue más frecuente en varones y se dio en edades superiores a la de los infectados por el VIH. No existieron diferencias en el porcentaje de ingreso y la estancia media fue algo inferior a la de los pacientes VIH positivos. De los 497 casos, 296 (59,6%) fueron varones y 201 mujeres. La media de edad fue de $36,4 \pm 19,6$ años, amplitud 7-93, frente a $30,2 \pm 6,2$ en los pacientes con infección por el VIH ($p < 0,001$). De los 497 casos, 412 (82,9%) fueron ingresados, con una estancia media de $18,6 \pm 16,1$ días (amplitud 1-150).

Los pacientes sin infección por el VIH presentaron una menor frecuencia de antecedente de tuberculosis (OR 0,8; IC95%: 0,7-0,9), ADVP (OR 0,16; IC95%: 0,08-0,3), tabaquismo (OR 0,86; IC95%: 0,8-0,9) y vacunación con la BCG (OR 0,87; IC95%: 0,8-0,9) que los infectados ($p < 0,001$). De los 495 casos en que se valoró, 58 (11,7%) casos tenían antecedente de tuberculosis. De los 497, 7 (1,4%) tenían gastrectomía, 22 (4,4%) eran diabéticos, 11 (2,2%) tenían neoplasia asociada, 91 (18,3%) tenían etilismo crónico, 2 (0,4%) eran cirróticos, 189 (38%) tabaquismo, 30 (6%) cumplían criterios de bronquitis crónica, 4 (0,8%) habían recibido tratamiento inmunosupresor, 8 (1,6%) casos eran ADVP y 2 (0,4%) tenían IRC. De 488 casos en que se valoró, 163 (33,4%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar. Sesenta y tres de 487 (12,9%) casos tenían antecedente de vacunación con BCG.

El antecedente de haber realizado una reacción de Mantoux antes del episodio de tuberculosis fue menos frecuente en pacientes sin infección por el VIH (OR 0,85; IC95%: 0,8-0,9; $p < 0,001$), así como un resultado de positividad (OR 0,84; IC95%: 0,7-0,96; $p < 0,001$) y la prescripción de quimioprofilaxis previa ($p = 0,05$). De 486 casos en que se valoró, 47 (9,7%) tenían reacción de Mantoux positiva previa. A 11 de ellos se les había indicado quimioprofilaxis, pero 8 no la cumplimentaron. En 102 (21%) casos la reacción de Mantoux previa fue negativa y en 337 (69,3%) casos no se les había realizado nunca.

Cincuenta y cinco pacientes presentaron dos localizaciones de la enfermedad y las localizaciones más frecuentes de la tuberculosis fueron la pulmonar (60,6%), la pleural (24,7%), la ganglionar (9,8%), la miliar (3%) y la meníngea (3,4%) (tabla 44, pag. 131).

TUBERCULOSIS PULMONAR

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 325 (59,6%) presentaron una localización pulmonar de la enfermedad. De los 325, 301 (60,6%) casos se dieron en pacientes sin infección por el VIH. Los aspectos comparativos con la tuberculosis pulmonar en pacientes VIH positivos figuran en la tabla 25 (pag. 117).

De los 301 casos de tuberculosis en pacientes sin infección por el VIH, en 47 casos se dieron además otras localizaciones: en 36 localización pleural, en 4 localización ósea, en 3 localización meníngea, en 2 localización cutánea y en otros dos localización ganglionar.

De los 301 casos, 209 (69,4%) fueron varones y 92 mujeres. La media de edad fue de $34,7 \pm 17,9$ años (amplitud 7-93). Fueron ingresados 235 (78,1%), con una estancia media de $19,5 \pm 17,2$ días (amplitud 1-150). Valores similares a los de la tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por el VIH.

El antecedente de tuberculosis (OR 0,8; IC95%: 0,7-0,9; $p < 0,001$), tabaquismo (OR 0,9; IC95%: 0,8-0,97), ADVP (OR 0,24; IC95%: 0,13-0,5; $p < 0,001$) y vacunación con BCG (OR 0,8; IC95%: 0,7-0,9; $p < 0,001$) fueron menos frecuentes que en los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis pulmonar. Existía antecedente de tuberculosis en 41 (13,7%) casos. Doce (4%) eran diabéticos, 7 (2,3%) tenían gastrectomía previa, 7 (2,3%) neoplasia, 3 (1%) inmunosupresión, 80 (26,6%) tenían etilismo crónico, 143 (47,5%) tabaquismo, uno (0,3%) IRC, una paciente desarrolló la tuberculosis durante el embarazo y 7 (2,3%) casos eran ADVP.

En 111 (37,6%) existía antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar y antecedente de vacunación con BCG en 50 (17%).

De los 301 casos, en 11 (3,7%) el diagnóstico fue un hallazgo clínico en un estudio de rutina y 290 presentaban síntomas con un tiempo medio hasta el diagnóstico de $44,1 \pm 44,4$ días (amplitud 1-365). Período sintomático menor que en el conjunto de otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media de $104,5 \pm 209,9$, $p=0,0001$) y similar al de la tuberculosis pulmonar en los pacientes con infección por el VIH.

Los síntomas más frecuentes fueron la tos, la expectoración y la presencia de un cuadro de astenia, anorexia y adelgazamiento (tabla 45, pag. 132). La presencia de fiebre (OR 0,88; IC95%: 0,8-0,95; $p < 0,001$), anorexia (OR 0,92; IC95%: 0,87-0,97) y pérdida de peso (OR 0,92; IC95%: 0,87-0,97) fueron menos frecuentes que en pacientes VIH positivos con esta localización de la enfermedad ($p < 0,005$). En los pacientes de 65 o más años existió una mayor frecuencia de disnea (OR 2,7; IC95%: 1,3-5,6) y una menor frecuencia de dolor pleurítico (OR 0,4; IC95%: 0,2-0,8), sin otras diferencias sintomáticas.

En la exploración física la objetivación de fiebre (OR 0,9; IC95%: 0,86-0,98; $p < 0,05$), hepatomegalia (OR 0,82; IC95%: 0,7-0,9; $p < 0,001$) y adenopatías (OR 0,46; IC95%: 0,3-0,8; $p < 0,001$) fue menos frecuente que en pacientes con infección por el VIH y tuberculosis pulmonar, mientras que se evidenciaron con más frecuencia estertores pulmonares (OR 1,08; IC95%: 1,02-1,14). En el anciano fueron más frecuentes los estertores pulmonares (OR 3,6; IC95%: 1,6-7,9; $p < 0,001$), sin otras diferencias en la exploración. Se objetivó fiebre en 134 (45,9%) casos, febrícula en 74 (25,3%), estertores pulmonares en 125 (41,7%), la semiología de derrame pleural en 39 (13%) casos y de soplo tubárico en un caso; la presencia de hepatomegalia en 43 (14,3%) casos, adenopatías en 8 (2,7%), disfonía en 4, dolor óseo-articular localizado en 3 y en un caso cada uno se evidenció esplenomegalia, una fístula cutánea a nivel mandibular, un bultoma de partes blandas, una trombosis venosa profunda, aftas bucales, focalidad motor-sensitiva, disminución del nivel de conciencia y eritema nodoso.

En el estudio radiológico de tórax, el hallazgo de un estudio normal (OR 0,5; IC95%: 0,25-0,9; $p < 0,001$) fue menos frecuente que en la tuberculosis pulmonar de los pacientes VIH negativos, mientras que fue más frecuente el hallazgo de formas cavitadas (OR 1,1; IC95%: 1,03-1,15). La localización de la afectación pulmonar fue más frecuente en lóbulos superiores como en los pacientes con infección por el VIH ($p=0,06$). Se afectó el lóbulo superior derecho en el 44,1% de los casos y el lóbulo superior izquierdo en el 36,7% (tabla 46, pag. 133). La afectación fue mínima en 54 (17,9%) casos, moderada en 67 (22,3%) y extensa en 175 (58,1%). Cinco casos presentaron estudio radiológico normal.

De los 301 casos, 241 presentaron un patrón radiológico definido y predominaron las formas cavitadas (50,8%; 40,5% de los 301 casos), la presencia de derrame pleural (14,2%) y de tractos fibrosos de aspecto residual en vértices (13,8%) (tabla 47, pag. 133).

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en 162 (58,1%) casos, que fue microcítica en 40 (40%), macrocítica en 37 (22,8%) y normocítica en 85 (52,5%). Se evidenció leucocitosis en el 23,3% de los casos, monocitosis en el 12,7%, linfopenia en el 12,7% y trombocitosis en el 29,8% (tabla 48, pag. 134). La presencia de anemia (OR 0,9; IC95%: 0,87-0,97), leucopenia (OR 0,6; IC95%: 0,4-0,9; $p < 0,001$) y linfopenia (OR 0,85; IC95%: 0,7-0,98) fue menos frecuente, y la trombocitosis (OR 1,12; IC95%: 1,06-1,2) más frecuente que en pacientes con infección por el VIH ($p < 0,05$).

La velocidad de sedimentación globular (VSG) estaba elevada en el 92,7% de los casos. Presentó valores significativamente más elevados en la tuberculosis pulmonar que en otras localizaciones de la enfermedad, con excepción de la pleuritis tuberculosa (media de $53,4 \pm 31,3$ frente a $44,6 \pm 31,3$; $p=0,02$). Dentro de las formas pulmonares fue mayor en las formas cavitadas (media de $62,3 \pm 28,1$ frente a $48,4 \pm 31,9$; $p=0,001$) y resultó inferior que en los pacientes VIH positivos ($p < 0,05$).

La VSG se correlacionó con los valores de la hemoglobina ($r_s = -0,6$, $p < 0,001$) y la cifra de leucocitos ($r_s = 0,2$, $p = 0,02$).

El número de leucocitos fue mayor en las formas cavitadas (media $9.905,4 \pm 3.164,2$ frente a $7.565,3 \pm 2.989,2$; $p < 0,001$).

No existieron diferencias en la rentabilidad diagnóstica de los estudios microbiológicos y anatomopatológicos con la tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por el VIH. El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar fue empírico en 40 (13,3%) casos, en el resto las muestras que permitieron establecer el diagnóstico fueron con mayor frecuencia el esputo (74,7%), el broncoaspirado (4,3%) y el líquido pleural (3%) (tabla 49, pag. 135).

La tinción con auramina no se realizó en 9 casos. De los 292 casos en los que se realizó fue positiva en 198 (67,8%) y negativa en 94 (32,2%). No se procesó cultivo en 24 casos. De los 277 en los que se realizó se identificó *M. tuberculosis* en 237 (85,5%), en un caso cada uno se aisló *M. kansasii* y *M. bovis*, y en 38 resultó negativo.

De 73 (24,2% del total de la serie) casos con un diagnóstico inicial empírico por presentar auramina negativa, en 42 (60%) de ellos el cultivo del esputo resultó positivo.

Cuando se analiza el esputo como muestra diagnóstica, de los 225 casos estudiados la auramina fue positiva en 185 (82,2%) y el cultivo en 208 (92,4%). De 40 casos con baciloscopia negativa el cultivo fue positivo en 39 (97,5%).

Los positividad de la baciloscopia (OR 16,1; IC95%: 7,4-34,9; $p < 0,001$) y del cultivo (OR 6,9; IC95%: 2,4-20,3; $p < 0,001$) fueron más elevadas en las formas cavitadas . De 110 formas cavitadas en las que se procesó como muestra el esputo, 109 (99,1%) presentaban baciloscopia positiva frente a la positividad de 76 (66,1%) de los 115 casos sin cavitación. El cultivo fue positivo en 104 (99,1%) de los 105 casos con cavitación en los que se realizó y fue positivo en 106 (97,2) de las 109 formas no cavitadas.

El estudio histológico se realizó en 28 casos, en 22 (78,6%) evidenció granulomas necrotizantes, en 2 granulomas sin necrosis y en 4 no evidenció granulomas.

La reacción de Mantoux fue positiva en 207 (78,4%) de los 264 casos en que se realizó y negativa en 57 (21,6%). Resultados de positividad mejores que en pacientes infectados por el VIH (OR 1,2; IC95%: 1,1-1,3; $p < 0,001$). No se realizó en 37 ocasiones, 15 de ellos con resultado positivo en estudio previo. Por lo que el resultado global de positividad fue del 79,6%.

En un análisis univariante, los pacientes con más de 65 años presentaron una mayor frecuencia de reacción de Mantoux negativa (OR 3,46; IC95%: 1,4-8,5; $p < 0,005$). Cuando se realiza un análisis de regresión logística teniendo en cuenta la cifra de albúmina, los linfocitos, la edad y la localización de la enfermedad, sólo la hipoalbuminemia se asocia con una reacción de Mantoux negativa (OR 1,1; IC95%: 1,02-1,2; $p < 0,05$).

Las pautas de tratamiento utilizadas con mayor frecuencia fueron las de seis meses de duración con tres (77,7%) o cuatro drogas (9%) (tabla 50, pag. 135), utilizadas con más frecuencia que en pacientes VIH positivos ($p < 0,001$).

Se asoció tratamiento con corticoides en 10 (3,3%) casos, 7 en pacientes tratados con la pauta 6HR2Z, en 2 asociados a la pauta 9HR y en 1 con la pauta 9HR2Z. En tres (1%) casos se asoció tratamiento quirúrgico.

En siete casos se perdió el seguimiento. De los 294 restantes, 269 (91,5%) cumplieron el tratamiento y 12 no.

La evolución fue a la curación en 262 (89,1%) de los 294 seguidos. Nueve (3,1%) fallecieron por la tuberculosis y 17 por otras causas. No existieron diferencias en la mortalidad por la tuberculosis según la presencia o no de infección por el VIH. Se dieron 2 (0,7%) fracasos terapéuticos en pacientes no cumplidores y 4 (1,4%) recaídas, dos de ellas en no cumplidores.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $34,6 \pm 18,5$ meses, mediana de 35 meses, osciló entre 1-73 meses, en total 10.407 meses.

TUBERCULOSIS MILIAR

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 30 (5,5%) presentaron una localización miliar de la enfermedad. De los 30, 15 (3%) casos se dieron en pacientes sin infección por el VIH. Los aspectos comparativos con la tuberculosis pulmonar en pacientes VIH positivos figuran en la tabla 32 (pag. 122).

La afectación predominó en el sexo varón y la media de edad de los pacientes fue mayor que en la tuberculosis miliar de los infectados por el VIH. No existieron diferencias en el porcentaje de ingresos para estudio ni en la estancia media. De los 15, ocho (53,3) fueron varones y 7 mujeres, proporción que no fue diferente de otras localizaciones de enfermedad en VIH negativos. La media de edad fue de $49,9 \pm 20,2$ años (amplitud 17-90). Todos los casos fueron ingresados, con una estancia media de $33,7 \pm 27,1$ días (amplitud 5-99), mayor al de otras formas de tuberculosis en VIH negativos ($p < 0,05$).

Los factores de riesgo para desarrollar la tuberculosis no fueron diferentes de los que se dieron en otras formas de enfermedad, pero existió con menor frecuencia antecedente de tuberculosis, ADVP y tabaquismo que en pacientes infectados por el VIH y tuberculosis miliar ($p < 0,05$). Ningún caso refería antecedente de tuberculosis. Uno (6,7%) era diabético, 1 (6,7%) tenía un proceso neoplásico de base, 4 (26,7%) tenían etilismo crónico, 2 (13,3%) cirrosis, 5 (33,3%) tabaquismo, 1 (6,7%) cumplía criterios de bronquitis crónica y ninguno era ADVP.

De 14 pacientes en que se valoró, 3 (21,4%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar y ninguno antecedente de vacunación con BCG. No existieron diferencias en estos antecedentes con otras formas de enfermedad ni con pacientes VIH positivos y tuberculosis miliar.

Los 15 casos presentaron algún tipo de sintomatología y el tiempo medio de clínica hasta el diagnóstico fue de $36,5 \pm 28,5$ días (amplitud 7-120). Período sintomático similar al del conjunto de otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media de $69,32 \pm 142,2$, $p=0,37$) y que no difiere del existente en la tuberculosis miliar en pacientes VIH positivos.

Los síntomas más frecuentes fueron la presencia de sensación febril, tos y sudoración nocturna (tabla 51, pag. 136). La presencia de fiebre fue más frecuente que en otras localizaciones de la enfermedad (OR 6,14; IC95%: 1,7-21,5). Respecto a la tuberculosis miliar en pacientes con infección por el VIH se presentó con menos frecuencia astenia y anorexia.

En la exploración física destacaba la semiología de derrame pleural en 1 caso, estertores pulmonares en 6 (40%) casos, fiebre en 11 (73,3%), febrícula en 3 (20%), hepatomegalia en 3 (20%) casos, esplenomegalia en 1 (6,7%), ascitis, signos meníngeos, afectación de pares craneales, disminución del nivel de conciencia y trombosis venosa profunda en un caso cada uno. Salvo en una mayor frecuencia de la presencia de fiebre (OR 3,4; IC95%: 1,05-10,7) no existieron otras diferencias en los hallazgos exploratorios con otras formas de tuberculosis y fue menos frecuente el hallazgo de adenopatías que en la tuberculosis miliar de los pacientes con infección por el VIH ($p < 0,05$).

La radiografía de tórax en los 14 casos con un patrón definido evidenció el clásico patrón miliar en 13 (92,8%), hallazgo más frecuente que en pacientes con infección por el VIH y tuberculosis miliar ($p < 0,05$). En un caso (7,1%) existía cavitación y en otro el estudio radiológico fue normal.

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en 8 (61,5%) de los casos, que fue microcítica en 2 (25%) casos, normocítica en 4 (50%) y macrocítica en los 2 (25%) restantes. Se evidenció leucocitosis en el 28,6%, linfopenia en el 21,4% y monocitosis y trombocitosis en el 7,1% respectivamente (tabla 52, pag. 137). La VSG estaba elevada en el 88,9% de los casos. La trombopenia fue más frecuente que en otras formas de enfermedad en pacientes VIH negativos (OR 38,8; IC95%: 5,1-299,2) y la leucopenia (OR 0,24; IC95%: 0,06-0,9) y linfopenia (OR 0,22; IC95%: 0,08-0,6) fueron menos frecuentes que en la tuberculosis miliar en pacientes con infección por el VIH.

El diagnóstico fue empírico en 4 (26,7%) casos, porcentaje que no difiere del existente en la tuberculosis miliar de los pacientes con infección por el VIH. En el resto de los casos las muestras que permitieron el diagnóstico con mayor frecuencia fueron el esputo en el 33,3%, seguido de

muestras obtenidas por broncoscopia en el 20,1% (tabla 53, pag. 138).

La auramina fue positiva en 2 (13,3%) casos y negativa en 13. El cultivo fue positivo para *M. tuberculosis* en 7 (46,7%) casos y negativo en 8. La rentabilidad del estudio microbiológico fue inferior que en pacientes con tuberculosis miliar e infección por el VIH ($p < 0.05$).

El estudio histológico se realizó en 8 casos y evidenció granulomas con necrosis caseosa en 2 (25%), granulomas no necrotizantes en 4 (50%) y no mostró granulomas en los 2 restantes. Estos resultados no difieren de los encontrados en la tuberculosis miliar de los pacientes infectados por el VIH.

La reacción de Mantoux fue positiva en 5 (33,3%) casos, negativa en 9 (60%) y no se realizó en un paciente. Resultados que no difieren de la tuberculosis miliar en pacientes con infección por el VIH.

Las pautas de tratamiento más utilizadas fueron las pautas de seis meses de duración con tres o cuatro drogas (73,4%) (tabla 54, pag. 138) a diferencia de la tuberculosis miliar en pacientes con infección por el VIH ($p < 0,001$). Se asoció tratamiento con corticoides en 2 (13,3%) casos, en uno con una pauta 9HR2ZE y en el otro con una pauta 9HR2E.

Todos siguieron de forma correcta el tratamiento. 14 casos curaron y 1 (6,7%) falleció por la tuberculosis.

El seguimiento medio de los pacientes fue de $35,3 \pm 18,4$, mediana 34, amplitud entre 1-69 meses y un total de 530 meses..

TUBERCULOSIS GANGLIONAR

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 61 (11,2%) presentaron una localización ganglionar de la enfermedad. De los 61, 49 casos se dieron en pacientes sin infección por el VIH. Los aspectos comparativos con la tuberculosis ganglionar en pacientes VIH positivos figuran en la tabla 37 (pag. 126).

De los 49, existió una afectación más frecuente de las mujeres, 39 (79,6%) casos ($p < 0,001$), a diferencia de un predominio en varones en los pacientes VIH positivos . La media de edad fue mayor que en otras localizaciones de la enfermedad en pacientes VIH negativos ($50,2 \pm 21,1$ años, amplitud 13-89) y mayor a la de los pacientes con infección por el VIH con esta misma localización ($p < 0,001$). El porcentaje de ingresados para estudio (89,8%) fue similar y la estancia media ($13,7 \pm 11,4$ días, amplitud 1-46), resultó inferior que en otras localizaciones de la tuberculosis en VIH

negativos y que en la tuberculosis ganglionar en pacientes VIH positivos ($p < 0,05$).

El antecedente de tuberculosis fue más frecuente (OR 3,2; IC95%: 1,6-6,5; $p < 0,001$) y los antecedentes de etilismo ($p < 0,001$) y tabaquismo (OR 0,5; IC95%: 0,2-0,97) fueron menos frecuentes que en otras localizaciones ($p < 0,05$). Respecto a los pacientes VIH positivos con tuberculosis ganglionar existió una menor frecuencia de ADVP ($p < 0,001$), etilismo ($p < 0,05$), tabaquismo (OR 0,6; IC95%: 0,4-0,9) y vacunación con BCG ($p < 0,05$). Trece (26,5%) casos tenían antecedente de tuberculosis. Dos (4,1%) eran diabéticos, dos (4,1%) tenían neoplasia, uno cumplía criterios de bronquitis crónica, ninguno presentaba etilismo crónico y 12 (24,5%) tenían tabaquismo.

De los 49, 13 (27,1%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar, y 4 (8,3%) antecedente de vacunación con BCG.

De los 49, 1 (2%) fue un hallazgo clínico en un estudio de rutina y 48 presentaban síntomas con un tiempo medio hasta el diagnóstico de $234,3 \pm 314$ días (amplitud 7 días-más de dos años y medio). Período sintomático mayor que en el conjunto de las otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media de $49,9 \pm 87,8$), también inferior al de la tuberculosis ganglionar en pacientes con infección por el VIH ($p < 0,001$).

Los síntomas más frecuentes fueron la aparición de un bultoma y la presencia de astenia, anorexia y sudoración nocturna (tabla 55, pag. 139). La presencia de astenia (OR 0,6; IC95%: 0,4-0,9), anorexia (OR 0,6; IC95%: 0,4-0,9), pérdida de peso (OR 0,5; IC95%: 0,2-0,9; $p < 0,001$), fiebre (OR 0,4; IC95%: 0,2-0,8; $p < 0,001$) y tos (OR 0,5; IC95%: 0,3-0,9) fueron menos frecuentes que en pacientes con infección por el VIH y tuberculosis ganglionar. La tuberculosis ganglionar en el anciano no presentó diferencias en la presentación clínica con otros grupos de edad.

En la exploración física destacaba la palpación de adenopatía en 45 (91,8%) de los casos, febrícula en 8 (16,3%), fiebre en 3 (6,1%), semiología de derrame pleural en uno (2,1%), lupus discoide y eritema nodoso en 1 paciente, y eritema nodoso en otro. Los hallazgos de la exploración física no fueron diferentes en ancianos de otros grupos de edad, y fue menos frecuente la presencia de fiebre (OR 0,3; IC95%: 0,1-0,9; $p < 0,001$) y hepato-esplenomegalia que en los pacientes VIH positivos con tuberculosis ganglionar ($p < 0,05$).

El estudio radiológico de tórax fue normal en 36 (73,5%) casos, en 9 mostró un infiltrado mínimo, en 1 moderado y en 3 afectación extensa. La afectación fue de lóbulos superiores en 8 casos con presencia de tractos fibrosos, en dos casos se evidenció adenopatía hilar y un caso presentó derrame pleural asociado. Hallazgos que no fueron significativamente diferentes de los de pacientes VIH positivos.

No existieron diferencias en los hallazgos analíticos con la tuberculosis ganglionar de los pacientes con infección por el VIH. Los hallazgos más relevantes fueron la presencia de anemia en 10 (23,2%) casos. La anemia fue microcítica en 1 (10%) caso, macrocítica en 3 (30%), normocítica en 5 (50%) y en 1 caso fue de características indeterminadas. Se evidenció leucocitosis en el 4,4% de los casos, leucopenia en el 11,1%, linfopenia en el 6,7% y trombocitosis en el 4,4% (tabla 56, pag. 140).

La localización de la adenitis fue más frecuente en las cadenas laterocervicales y supraclaviculares (tabla 57, pag. 141), a diferencia de los pacientes infectados por el VIH ($p < 0,001$).

No existieron diferencias en la rentabilidad diagnóstica con los pacientes infectados por el VIH y tuberculosis ganglionar. El diagnóstico de la tuberculosis ganglionar fue empírico en 2 (4,1%) casos, en el resto las muestras más frecuentes que permitieron establecer el diagnóstico fueron la biopsia ganglionar (81,6%) y la punción aspirativa percutánea (12,2%) (tabla 58, pag. 141).

La auramina no se realizó en 3 casos. De los 46 casos en los que se realizó fue positiva en 18 (39,1%) y negativa en 28 (60,9%). No se procesó cultivo en 20 casos. De los 29 en los que se realizó se identificó *M. tuberculosis* en 16 (55,2%) y en 13 resultó negativo.

El estudio histológico se realizó en 41 casos, en 37 (90,2%) evidenció granulomas necrotizantes y en 4 granulomas sin necrosis.

La reacción de mantoux con resultado positivo fue más frecuente que en pacientes infectados por el VIH ($p < 0,05$). La reacción fue positiva en 34 (94,4%) de los 36 casos en que se realizó y negativa en 2 (5,5%). No se realizó en 11 ocasiones, de ellos 4 con Mantoux previo positivo.

Las pautas terapéuticas más utilizadas fueron las pautas de seis meses de duración con tres (85,7%) o cuatro drogas (8,2%) (tabla 59, pag. 141), a diferencia de pacientes con infección por el VIH ($p < 0,001$). Se asoció tratamiento con corticoides en 2 (4,1%) pacientes que recibían la pauta de 6HR2Z. En tres casos se realizó exéresis quirúrgica.

De los 49 casos, 47 (95,9%) cumplieron el tratamiento y 2 no. La evolución fue la curación en 47 (95,9%), 1 (2%) fallecimiento por otras causas y en 1 (2%) caso recaída, en un paciente que no cumplió el tratamiento.

Cuatro pacientes (8,2%) presentaron crecimiento de la adenopatía en el curso del tratamiento y otros cuatro presentaron muy poca disminución de tamaño del ganglio al final del mismo, si bien se consideraron curados por no recaer durante el seguimiento.

El seguimiento medio de los pacientes fue de $37,9 \pm 19,1$, mediana 38, amplitud 3-73 meses, total 1.857 meses.

TUBERCULOSIS GENITO-URINARIA

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 9 (1,6%) presentaron una localización genitourinaria de la enfermedad. De los 9 casos, 6 se dieron pacientes sin infección por el VIH.

Existió una afectación más frecuente de las mujeres, 5 (83,3%) casos, y la media de edad fue algo superior a la de otras formas de tuberculosis ($46,7 \pm 10,4$ años, amplitud 26-54, frente a $36,3 \pm 19,6$). Todos los casos fueron ingresados para estudio y la estancia media de $8,2 \pm 5,2$ días fue inferior a la de otras localizaciones de la enfermedad ($18,8 \pm 16,1$).

Como factores de riesgo para desarrollar tuberculosis existía antecedente de tuberculosis en dos (33,3%) casos y en un caso (16,7%) diabetes. En tres casos (50%) existía antecedente de contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar y ninguno tenía antecedente de vacunación con BCG.

Los 6 casos presentaban algún tipo de sintomatología con un tiempo medio hasta el diagnóstico de 121 ± 123 días (amplitud 45-365). Período sintomático similar al del conjunto de otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media de $67,6 \pm 140,3$, $p=0,35$). Los síntomas más frecuentes fueron la presencia de metrorragias, esterilidad y sudoración nocturna (tabla 60, pag. 142).

En la exploración física destacaba la presencia de fiebre en 1 (16,7%) caso, febrícula en 1 (16,7%) y palpación de masa abdominal en otro.

De los 6 casos, 5 (83,3%) presentaron estudio radiológico de tórax normal y 1 (16,7%) afectación pulmonar de extensión mínima, consistente en tractos fibrosos de aspecto residual en lóbulo superior derecho.

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en 3 (50%) casos, que fue microcítica en un caso, normocítica en otro y macrocítica en otro. Se evidenció monocitosis y trombocitosis en el 16,7% respectivamente (tabla 61, pag. 143).

El diagnóstico se realizó por estudio del legrado uterino en el 66,7% de los casos, por estudio de la pieza de histerectomía en el 16,7% y por estudio de la orina en el 16,7%.

El estudio microbiológico se realizó en 5 casos, con auramina negativa en todos, cultivo negativo en 4 y aislamiento de *M. tuberculosis* en uno.

El estudio histológico evidenció granulomas necrotizantes en 4 casos y en un caso granulomas sin necrosis.

La reacción de Mantoux fue positiva en los 5 casos en que se realizó.

De los 6 casos, 4 casos fueron tratados con pauta de 6HR2Z, 1 con pauta 6HR2ZE y otro con pauta 9HR2E. En ningún caso se asociaron corticoides y en dos se asoció tratamiento quirúrgico.

Todos cumplieron de forma correcta el tratamiento y evolucionaron a la curación con un tiempo medio de seguimiento de $68,8 \pm 17,5$ meses, mediana 68,5, amplitud 43-98, total 413 meses.

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 19 (3,5%) presentaron una localización a nivel del sistema nervioso central de la enfermedad. De los 19, 17 casos se dieron en pacientes sin infección por el VIH.

La afectación por sexo, la media de edad y los días de ingreso fueron similares a los de otras formas de tuberculosis. De los 17 casos, nueve (52,9%) eran varones y 8 mujeres. La media de edad fue de $39,3 \pm 23,5$ años (amplitud 11-74). Todos los casos fueron ingresados con una estancia media de $29,9 \pm 34,1$ días (amplitud 2-150).

No existieron diferencias con otras formas de tuberculosis en los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. De los 16 casos en que se valoró, 1 (6,3%) caso tenía antecedente de tuberculosis. De los 17, dos (11,8%) eran diabéticos, 1 (5,9%) cumplía criterios de bronquitis crónica, 1 (5,9%) tenía neoplasia asociada, 1 (5,9%) inmunosupresión, 1 (5,9%) tenía etilismo crónico y 6 (35,3%) tabaquismo. Uno de 15 (6,7%) refería antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar, y 1 (6,7%) antecedente de vacunación con BCG.

Todos los casos presentaron clínica con un tiempo medio de síntomas hasta el diagnóstico de $41,3 \pm 58,1$ días (amplitud 1-240). Período sintomático similar al del conjunto de las otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media de $69,3 \pm 142,2$, $p=0,42$). Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea, astenia y vómitos (tabla 62, pag. 144). La cefalea (OR 279; IC95%: 35,6-2188,9) y los vómitos (OR 65,8; IC95%: 21,1-205,3) fueron los síntomas que más fuertemente se asociaron con esta localización de la enfermedad ($p < 0,001$).

En la exploración física fueron más frecuentes que en otras formas de tuberculosis la presencia de signos meníngeos (OR 878,2; IC95%: 97,3-7923,6; $p < 0,001$), afectación de pares craneales (OR 63,9; IC95%: 5,5-743,7) y fiebre (OR 2,9; IC95%: 1,01-8,4). Se evidenció la presencia

de signos meníngeos en 11 (64,7%), disminución del nivel de consciencia en 6 (35,3%) casos, afectación de pares craneales en 2 (11,8%), focalidad motor-sensitiva en 1 (5,9%), bultoma articular-partes blandas en 1 (5,9%), fiebre en 12 (70,6%), febrícula en 5 (29,4%), estertores pulmonares en 3 (17,6%), hepatomegalia en 3 (17,6%) y esplenomegalia en 1 (5,9%).

El estudio radiológico de tórax fue normal en 12 (70,6%) casos y presentaba alguna alteración en 5. De los 5, 3 presentaban afectación mínima y 2 afectación extensa. La localización de la afectación pulmonar fue en lóbulos superiores en 3 de los 5 casos; en 2 casos existía presencia de tractos fibrosos, cavitación en uno, y patrón miliar en otro. Otro caso presentó derrame pleural asociado.

En los hallazgos analíticos la linfopenia fue más frecuente que en otras formas de enfermedad (OR 6; IC95%: 2,2-16,1; $p < 0,001$). Los hallazgos más relevantes fueron la presencia de anemia en el 75% de los casos, que fue microcítica en 2 (22,2%) casos, normocítica en 6 (66,7%) y en 1 (11,1%) caso fue de características indeterminadas. Se evidenció leucocitosis en el 35,3%, linfopenia en el 47,1% y trombocitosis en el 23,5% (tabla 63, pag. 145). La VSG estaba elevada en el 90% de los casos.

El diagnóstico se realizó por el estudio bioquímico y microbiológico del LCR en 9 casos, por estudio microbiológico del esputo en 2 y fue empírico en 6.

Las características del LCR correspondían a un pleocitosis de predominio mononuclear, con glucosa normal o baja y una elevación moderada de las proteínas (tabla 64, pag. 146). La determinación del ADA en LCR se realizó en 13 casos y resultó superior a 5 U en 8 (61,5%) casos.

Los hallazgos individuales en todos los casos figuran en la tabla 65 (pag. 146).

La positividad de la auramina fue inferior que en el conjunto de otras formas de tuberculosis (OR 0,1; IC95%: 0,01-0,5; $p < 0,001$) y no existieron diferencias en los resultados del cultivo. La auramina se realizó en 16 casos con resultado de positividad en 1 (6,3%) y negativo en 15 (93,7%). El cultivo del LCR fue negativo en 6 de los 15 casos realizados, y en 9 (60%) identificó *M. tuberculosis*. En otro caso se aisló *m. tuberculosis* en el cultivo de esputo. En un caso se realizó estudio histológico que evidenció presencia de granulomas necrotizantes.

La reacción de Mantoux fue positiva en 11 (78,6%) de los 14 casos en que se realizó y negativa en 3 (21,4%). No se realizó en 1 paciente con Mantoux previo positivo. Resultados similares a los de otras localizaciones de la enfermedad.

Las pautas de tratamiento utilizadas fueron las de seis meses de duración con isoniacida,

rifampicina y pirazinamida en 15 (94,1%) casos, en un caso (5,9%) la pauta de seis meses con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol y en otro caso (5,9%) una pauta de nueve meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Se asoció tratamiento con corticoides en 8 (47,1%) casos, en 7 pacientes con la pauta 6HR2Z y en 1 con la pauta 9HR2Z. En dos (11,8%) casos se asoció tratamiento quirúrgico.

De los 17, 16 (94,1%) cumplieron el tratamiento y 1 caso se perdió para seguimiento al cuarto mes. De los 16 que cumplieron el tratamiento, 13 (81,3%) evolucionaron a la curación, 2 (11,8%) fallecieron por la tuberculosis en los primeros días del tratamiento y 1 (5,9%) falleció por otras causas.

El seguimiento medio de los pacientes fue de $36,2 \pm 22,8$ meses, mediana 43, amplitud 1-69, total 616 meses de seguimiento.

TUBERCULOSIS PLEURAL

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 123 (22,6%) presentaron una localización pleural de la enfermedad y todos se dieron en pacientes sin infección por el VIH.

De los 123 casos de pleuritis tuberculosa, 76 (61,8%) eran varones y 47 mujeres, proporción similar a la de otras localizaciones de la enfermedad. La media de edad fue menor que en otras formas de tuberculosis ($29,1 \pm 16,3$ años, amplitud 11-79, frente a $38,9 \pm 19,9$; $p < 0,001$). El porcentaje de ingreso fue superior ($p < 0,05$); fueron ingresados 114 (92,7%), con una estancia media de $15,9 \pm 10,2$ días (amplitud 2-65), inferior al tiempo de estancia de otras localizaciones ($19,7 \pm 17,7$, $p < 0,05$).

El antecedente de tuberculosis (OR 0,14; IC95%: 0,04-0,5; $p < 0,001$), etilismo crónico (OR 0,4; IC95%: 0,2-0,8, tabaquismo (OR 0,5; IC95%: 0,3-0,7; $p < 0,001$) y EPOC (OR 0,2; IC95%: 0,05-0,9) fueron inferiores a los existentes en otras formas de tuberculosis ($p < 0,05$). Existía antecedente de tuberculosis en tres (2,4%) casos. Cinco (4,1%) eran diabéticos, 2 cumplían criterios de bronquitis crónica, 12 (9,8%) tenían etilismo crónico, 31 (25,2%) tabaquismo, uno gastrectomía previa, uno IRC y una paciente estaba embarazada.

De los 123, 43 (35,2%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar y en 10 (8,2%) casos existía antecedente de vacunación con BCG.

Dos de los 123 casos, 2 fueron un hallazgo clínico en un estudio de rutina y 121

presentaban síntomas con un tiempo medio hasta el diagnóstico de $23,6 \pm 20,6$ días (amplitud 1-120). El período sintomático fue menor que en el conjunto de otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media de $83,3 \pm 158,7$, $p=0,0001$).

Los síntomas más frecuentes fueron el dolor pleurítico, la astenia y la sensación febril (tabla 66, pag. 147). La presencia de dolor pleurítico (OR 8,7; IC95%: 5,2-14,6; $p < 0,001$), fiebre (OR 4,8; IC95%: 3,1-7,4; $p < 0,001$) y disnea (OR 2,3; IC95%: 1,5-3,6; $p < 0,001$) fueron más frecuentes y la expectoración (OR 0,2; IC95%: 0,1-0,3; $p < 0,001$) menos frecuente que en otras formas de tuberculosis.

En la exploración física la presencia de fiebre (OR 4,4; IC95%: 2,8-7; $p < 0,001$) y semiología de derrame pleural (OR 709,8; IC95%: 252,6-1994,8; $p < 0,001$) fue más frecuente, y la presencia de estertores (OR 0,04; IC95%: 0,01-0,1; $p < 0,001$) menos frecuente que en otras formas de enfermedad. Se evidenció semiología de derrame pleural en 117 (95,1%) casos, estertores pulmonares en 3 (2,4%) casos, fiebre en 89 (72,4%), febrícula en 21 (17,1%) y hepatomegalia en 8 (6,5%) casos.

La localización del derrame pleural fue en el lado derecho en el 46,7% de los casos, izquierdo en el 45% de los casos, y bilateral en el 3,3%. El derrame fue de cuantía mínima en 15 (12,2%) casos, moderada en 33 (26,8%) y de extensa en 75 (61%), con ocupación de más de un tercio del hemitórax. En 6 (4,9%) casos se evidenciaba afectación pulmonar simultánea, 4 (3,2%) con tractos fibrosos en vértices y 2 (1,6%) con cavitación.

En los hallazgos analíticos la leucocitosis (OR 0,3; IC95%: 0,2-0,6) y monocitosis (OR 0,3; IC95%: 0,09-0,8) fueron menos frecuentes, y la linfopenia (OR 2,2; IC95%: 1,3-3,8) más frecuente que en otras formas de enfermedad ($p < 0,05$). Los hallazgos más relevantes fueron la presencia de anemia en 61 (50%) casos. La anemia fue microcítica en 10 (16,4%), macrocítica en 6 (9,8%), normocítica en 43 (70,5%) y en 2 casos fue de características indeterminadas. Se evidenció leucocitosis en el 8,2% de los casos, linfopenia en el 22,1% y trombocitosis en el 31,1% (tabla 67, pag. 148). La VSG estaba elevada en un 97% de los casos y presentó valores más elevados que en otras localizaciones de la enfermedad (media de $58,7 \pm 29,8$ frente a $47,1 \pm 31,6$; $p=0,01$).

En el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa la rentabilidad de los estudios microbiológicos fue inferior que en el conjunto de las otras formas de tuberculosis ($p < 0,05$). El diagnóstico fue empírico en 31 (25,2%) de los casos, en el resto de los casos las muestras que permitieron establecer el diagnóstico con mayor frecuencia fueron el estudio del líquido pleural (31,7%), la biopsia pleural (28,5%) y el esputo (13%) (tabla 68, pag. 149).

La tinción con auramina no se realizó en 5 casos. De los 118 casos en los que se realizó fue positiva en 14 (11,9%) (OR 0,09; IC95%: 0,05-0,2; $p < 0,001$) y negativa en 104 (88,1%). No se

procesó cultivo en 10 casos. De los 113 en los que se realizó se identificó *M. tuberculosis* en 63 (55,7%) y en 50 (44,3%) resultó negativo. Resultados de cultivo positivo inferiores al otras localizaciones de la enfermedad (OR 0,3; IC95%: 0,2-0,5; $p < 0,001$).

En las muestras de líquido pleural estudiadas, la auramina fue positiva en el 5,4% de los casos y el cultivo en el 91,7%. En el estudio de la biopsia pleural, la auramina fue positiva en el 8,8% de los casos y el cultivo en el 44,1%.

El estudio histológico se realizó en 70 casos, en 52 (74,3%) evidenció granulomas necrotizantes, en 8 (11,4%) granulomas sin necrosis y en 10 (14,3%) no evidenció granulomas. Resultados similares a los existentes en otras localizaciones de la tuberculosis.

El hallazgo de granulomas en la biopsia fue el único método diagnóstico en 21 (42%) casos de los 50 con estudio microbiológico negativo y de los 10 casos sin granulomas en la biopsia pleural, el cultivo de esputo en 1 (10%) caso y el cultivo del líquido pleural en otros 3 (30%) fueron diagnósticos.

Las características del líquido pleural correspondieron en el 91% de los casos analizados a un exudado, con celularidad de predominio mononuclear en el 90,8% de los mismos, un pH menor de 7,20 en el 2,1% y una glucosa inferior a 45 mgr/dl en el 12,4%. La determinación del ADA fue igual o mayor de 45 unidades en 25 (26,6%) casos, e inferior en 69 de los 94 casos en que se determinó. Sensibilidad del 26,6% (tabla 69, pag. 149).

La reacción de Mantoux fue positiva en 88 (72,1%) casos, negativa en 29 (23,8%) y no se realizó en 5 ocasiones. Resultados similares a los de otras localizaciones de la tuberculosis.

Las pautas de tratamiento utilizadas con mayor frecuencia fueron la pauta de seis meses de duración con isoniacida, rifampicina y pirazinamida en el 61,8% de los casos y la pauta de seis meses con isoniacida y rifampicina en el 26,8% (tabla 70, pag. 150). Se asoció tratamiento con corticoides en 6 casos, 4 en pacientes con la pauta 6HR2Z, uno con la pauta 9HR y 1 con la pauta 6HR2ZE. En dos casos se realizó decorticación pleural por la secuela de una paquipleuritis residual importante.

De los 123 casos de pleuritis tuberculosa, 122 cumplieron el tratamiento y 117 evolucionaron a la curación sin diferencias entre las distintas pautas. Un paciente (0,8%) falleció por tuberculosis y 5 por otras causas en el curso evolutivo.

El seguimiento medio de los pacientes fue de $38,1 \pm 17,9$ meses, mediana 38, amplitud 1-74 meses, total 4.690 meses.

TUBERCULOSIS OSEO-ARTICULAR

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 11 (2%) presentaron una localización óseo-articular de la enfermedad y todos se dieron en pacientes sin infección por el VIH.

No existieron diferencias con el resto de formas de tuberculosis en la afectación por sexo, media de edad de los casos ni porcentaje de ingresos para estudio, pero la estancia media fue superior. De los 11, cinco (45,4%) eran varones y 6 mujeres. La media de edad fue de $44,4 \pm 23,9$ años (amplitud 11-80). Fueron ingresados 10 (90,9%), con una estancia media de $29,1 \pm 16,9$ días, amplitud 8-60, frente a $18,4 \pm 15,9$ ($p < 0,05$).

De los 11 casos, 6 fueron artritis periféricas con afectación de rodilla en 3, de cadera en 2 y de codo en 1, dos casos fueron espondilitis y en los tres restantes se afectó la articulación sacroilíaca, la escápula y la mandíbula respectivamente.

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad no mostraron diferencias con los de otras localizaciones de la tuberculosis. Existía antecedente de tuberculosis en 1 (9,1%) caso, etilismo crónico en 1 (9,1%), tabaquismo en 2 (18,2%) y uno era ADVP. Dos (18,2%) pacientes referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar y ninguno antecedente de vacunación con BCG.

Todos presentaron algún tipo de síntomas y la duración media hasta el diagnóstico fue de $311,3 \pm 290,4$ días (amplitud 15 días-más de dos años y medio). Período sintomático mayor que el del conjunto de otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media de $62,6 \pm 129,9$, $p=0,02$). Los síntomas más frecuentes fueron la presencia de dolor óseo-articular, astenia y pérdida de peso (tabla 71, pag. 151). El dolor óseo-articular fue el síntoma más fuertemente asociado con esta forma de tuberculosis (OR 645,3; IC95%: 94,5-4405,2; $p < 0,001$) y la fiebre fue algo menos frecuente que en otras localizaciones (OR 0,15; IC 0,02-1,2; $p = 0,057$).

En la exploración física destacaba bultoma sobre articulación-partes blandas en 4 (36,4%) casos, dolor óseo localizado a la palpación en 4 (36,4%), presencia de fistulización cutánea en un caso (9,1%) y trombosis venosa profunda en otro (9,1%). Febrícula en 2 (18,2%), fiebre en 2 (18,2%), semiología de derrame pleural en 1 (9,1%), estertores pulmonares en 2 (18,2%) y hepatomegalia en 2 (18,2%).

El estudio radiológico de tórax fue normal en 7 (63,6%) casos, en 1 mostró un infiltrado moderado y en 3 afectación extensa. La afectación fue de lóbulos superiores en los cuatro casos sin una forma radiológica definida.

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en el 33,3% de los casos, que fue microcítica en todos. En ningún caso se evidenció leucocitosis ni linfopenia y en el 22,2% existía una trombocitosis (tabla 72, pag. 152). La VSG estaba elevada en el 87,5% de los casos.

No existieron diferencias con otras formas de enfermedad en la rentabilidad diagnóstica de los estudios ni en los resultados de la reacción de Mantoux. El diagnóstico fue empírico en un caso (9,1%) y en los restantes las muestras que con más frecuencia llevaron al diagnóstico fueron el esputo (27,3%), el líquido articular (18,2%) y la biopsia sinovial (18,2%) (tabla 73, pag. 153).

La auramina se realizó en los 11 casos, con resultado positivo en 3 (27,3%) y negativa en 8. El cultivo permitió aislar *M. tuberculosis* en 10 (90,9%) y resultó negativo en un caso.

El estudio histológico se realizó en 5 casos, en 1 (20%) evidenció granulomas necrotizantes y en 4 granulomas sin necrosis.

La reacción de Mantoux fue positiva en 7 (87,5%) de los 8 casos en que se realizó y negativa en 1 (8,3%). No se realizó en 2 ocasiones, en una de ellas con Mantoux previo positivo.

Las pautas de tratamiento utilizadas con más frecuencia fueron las de nueve meses de duración con tres o cuatro drogas (54,6%) y las de seis meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida (36,4%) (tabla 74, pag. 153).

Se asoció tratamiento con corticoides en 2 casos, en una ocasión con la pauta 9HR y en otra con la pauta 6HR2Z. En tres casos se realizó tratamiento quirúrgico complementario.

Todos los casos cumplieron el tratamiento médico. La evolución fue a la curación en 10 casos y fallecimiento por otras causas en un caso.

El tiempo de seguimiento medio de los pacientes fue de $42,5 \pm 18,1$ meses, mediana 49, amplitud 2-72, total 468 meses.

TUBERCULOSIS CUTÁNEA

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 11 (2%) presentaron una localización cutánea de la enfermedad y todos se dieron en pacientes sin infección por el VIH.

Existió un predominio de esta localización en las mujeres, una media de edad mayor, un menor porcentaje de ingresos para estudio y una estancia media inferior que en otras localizaciones de la tuberculosis. De los 11 casos, tres (27,3%) eran varones y 8 mujeres. La media de edad fue de $47,7 \pm 19,5$ años (amplitud 18-75). Cinco casos fueron ingresados para su diagnóstico, con una estancia media de $9,8 \pm 8,4$ días (amplitud 2-24).

De los 11 casos, 7 fueron un eritema nodoso, un lupus vulgar, un caso de eritema indurado de Bazin y dos de escrofuloderma.

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad no mostraron diferencias con los de otras localizaciones de la tuberculosis. Ninguno presentaba antecedente de tuberculosis. De los 11, existía antecedente de etilismo crónico en 1 (9,1%) y tabaquismo en 3 (27,3%), sin otros factores de riesgo asociados. Dos de los 11, 3 (27,3%) referían antecedente de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar y 2 (18,2%) antecedente de vacunación con BCG.

Todos los casos presentaron clínica con un tiempo medio de síntomas hasta el diagnóstico de $120 \pm 206,5$ días (amplitud 2-730 días). Período sintomático similar al del conjunto de otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media $67,1 \pm 138,3$, $p=0,2$).

Los síntomas más frecuentes fueron la presencia de nódulos eritematosos dolorosos y bultomas en partes blandas (tabla 75, pag. 154).

En la exploración física destacaba la presencia de eritema nodoso en 7 (63,6%) casos, lupus vulgar en 1 (9,1%), eritema indurado de Bazin en uno (9,1%), fiebre en 1 (9,1%), febrícula en 2 (18,2%), estertores pulmonares en 2 (18,2%), hepatomegalia en 1 (9,1%) y adenopatía en 4 (36,4%).

El estudio radiológico de tórax fue normal en 9 (81,8%) de los casos, 1 (9,1%) presentaba afectación mínima y 1 (9,1%) afectación extensa. La localización de la afectación pulmonar fue en lóbulos superiores en los dos casos con presencia de tractos fibrosos en 1 y diseminación broncogénica en otro.

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en el 9,1% de los casos, leucopenia en el 18,2% y leucocitosis y trombocitosis en el 9,1% respectivamente (tabla 76, pag. 155).

No existieron diferencias con otras formas de enfermedad en la rentabilidad diagnóstica de los estudios ni en los resultados de la reacción de Mantoux. El diagnóstico fue empírico en 3 (27,3%) casos y en el resto se realizó por el estudio de la biopsia cutánea (27,3%), biopsia ganglionar (27,3%) y estudio de esputo en el 18,2%.

La auramina se realizó en 8 casos con resultado de positividad en 1 (12,5%) y negativo en 7 (87,5%). El cultivo fue negativo en 4 de los 7 casos realizados y en 3 (42,8%) se aisló *M. tuberculosis*.

En 7 casos se realizó estudio histológico que evidenció presencia de granulomas necrotizantes en 5 (71,4%), granulomas no necrotizante en 1 (14,3%) y en otro caso otros hallazgos inflamatorios inespecíficos.

La reacción de Mantoux fue positiva en 8 (88,9%) de los 9 casos y negativa en 1 (11,1%). No se realizó en dos casos, uno de ellos con resultado previo de positividad.

Las pautas de tratamiento utilizadas con más frecuencia fueron las de seis meses de duración con tres (54,5%) o dos (27,3%) drogas (tabla 77, pag. 156). En ningún caso se asoció tratamiento con corticoides ni tratamiento quirúrgico.

Todos los casos cumplieron el tratamiento y todos evolucionaron a la curación, con un tiempo medio de seguimiento de los pacientes de $31,4 \pm 13,1$ meses, mediana 30, amplitud 15-59, total 346 meses.

TUBERCULOSIS GASTROINTESTINAL

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 5 (0,9%) presentaron una localización gastrointestinal de la enfermedad y todos se dieron en pacientes sin infección por el VIH.

La media de edad de los casos fue superior a la de otras formas de tuberculosis y no existieron diferencias en la afectación por sexo, porcentaje de ingreso para estudio ni en la estancia media. De los 5 casos, tres (60%) eran varones y 2 mujeres. La media de edad fue de $56,8 \pm 27$ años, amplitud 13-84, frente a $36,2 \pm 19,4$ ($p < 0,05$). Fueron ingresados los 5 casos, con una estancia media de $17,6 \pm 5,5$ días (amplitud 11-25).

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad no mostraron diferencias con los de otras localizaciones de la tuberculosis. Ninguno tenía antecedente de tuberculosis y uno (20%) tenía etilismo crónico como factor de riesgo asociado. En un caso (20%) existía antecedente de contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar y ninguno tenía antecedente de vacunación con BCG.

Los 5 casos presentaban algún tipo de sintomatología con un tiempo medio hasta el diagnóstico de $90 \pm 82,8$ días (amplitud 15-180). Período sintomático similar al del conjunto de otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media de $68,1 \pm 140,6$, $p=0,7$). Los síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal, la pérdida de peso y la sudoración nocturna (tabla 78, pag. 156). El dolor abdominal y la diarrea fueron más frecuentes que en otras localizaciones de la tuberculosis ($p < 0,001$).

En la exploración física destacaba la presencia de fiebre en 2 (40%) casos, ascitis en 1 (20%) y febrícula en 1 (20%).

Los 5 casos presentaron estudio radiológico de tórax normal. Se realizó estudio baritado en tres casos, un tránsito intestinal y dos enemas opacos, con hallazgos de lesión estenosante en un estudio de enema opaco.

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en el 75% de los casos, que fue microcítica en todos. Se evidenció leucocitosis en el 50% y trombocitosis en el 25% (tabla 79, pag. 157).

El diagnóstico fue empírico en un caso (20%) y en el resto realizó por estudio de la biopsia hepática en 1 (20%) caso, biopsia pancreática en otro (20%) y por otras muestras en los dos restantes. La auramina resultó positiva en uno de los tres casos en que se realizó. El cultivo fue negativo en un caso y en 4 no se realizó.

El estudio histológico evidenció granulomas necrotizantes en los 4 casos que se realizó

La reacción de Mantoux presentó resultados similares a los de otras formas de tuberculosis. Fue positiva en 4 (80%) de los 5 casos en que se realizó y negativa en uno.

Todos los casos fueron tratados con pauta de 6HR2Z y lo cumplieron de forma correcta. En ningún caso se asociaron corticoides y en uno se asoció tratamiento quirúrgico. Todos los casos evolucionaron a la curación con un tiempo medio de seguimiento de $17,6 \pm 6,1$ meses, mediana 16, amplitud 12-28, total 88 meses.

TUBERCULOSIS PERITONEAL

De los 545 casos de tuberculosis seguidos, 5 (0,9%) presentaron una localización peritoneal de la enfermedad y todos se dieron en pacientes sin infección por el VIH.

La media de edad de los casos fue inferior a la de otras formas de tuberculosis y no existieron diferencias en la afectación por sexo, porcentaje de ingreso para estudio ni en la estancia media. De los 5 casos, cuatro (80%) eran varones y 1 mujer. La media de edad fue de $19 \pm 5,8$ años, amplitud 11-27, frente a $36,6 \pm 19,6$ ($p < 0,05$). Fueron ingresados los 5 casos, con una estancia media de $29,2 \pm 21,9$ días (amplitud 10-65).

Ninguno tenía antecedente de tuberculosis, ni otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. En tres casos (60%) existía antecedente de contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar y ninguno tenía antecedente de vacunación con BCG.

Los 5 casos presentaban algún tipo de sintomatología con un tiempo medio hasta el diagnóstico de $34,2 \pm 23,7$ días (amplitud 15-60). Período sintomático similar al del conjunto de otras localizaciones de la enfermedad en pacientes sin infección por el VIH (media $68,7 \pm 140,8$, $p=0,6$). Los síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal, la astenia y la pérdida de peso (tabla 80, pag. 158). El dolor abdominal fue más frecuente que en otras localizaciones de la tuberculosis (OR 111,8; IC 11,8-1054,1; $p < 0,001$).

En la exploración física destacaba la presencia de fiebre en 3 (60%) casos, febrícula en 1 (20%), ascitis en 2 (40%), palpación de masa abdominal en un (20%) caso y adenopatía en otro (20%).

De los 5 casos, 4 (80%) presentaron estudio radiológico de tórax normal y 1 (20%) derrame pleural bilateral de pequeña cuantía. En un caso se realizó tránsito intestinal que resultó normal.

Los hallazgos analíticos más relevantes fueron la presencia de anemia en todos los casos, que fue microcítica en dos y normocítica en tres. Se evidenció leucopenia, linfopenia y monocitosis en el 20% respectivamente, y trombocitosis en el 60% de los casos (tabla 81, pag. 159).

En 4 casos se realizó estudio del líquido ascítico y en todos presentaba características de exudado con celularidad de predominio mononuclear y glucosa normal. El valor medio de las proteínas fue $5,7 \pm 0,75$ gr/l (intervalo 4,7-6,5) y el de las células $2.375 \pm 665,2$ por ml (intervalo 1.800-3.300) con al menos 80% de mononucleares. El valor medio de la LDH fue $763 \pm 229,3$ UI/l (intervalo 439-978). La determinación del ADA en líquido peritoneal fue mayor de 45 en tres casos de los 4 (75%) en que se determinó.

No existieron diferencias con otras formas de enfermedad en la rentabilidad diagnóstica de los estudios ni en los resultados de la reacción de Mantoux. El diagnóstico fue empírico en 1 (20%) caso y en el resto se estableció por el estudio del líquido ascítico en el 40%, líquido pleural en el 20% y biopsia peritoneal en el 20% restante.

La auramina fue positiva en 2 (40%) casos y negativa en tres, el cultivo se realizó en 4 casos, resultó negativo en 2 (50%) y en otros dos se aisló *M. tuberculosis*.

El estudio histológico que se realizó en dos ocasiones evidenció granulomas necrotizantes en 1 caso y en otro caso granulomas sin necrosis.

La reacción de Mantoux fue positiva en 3 (60%) de los 5 casos.

De los 5 casos, 4 fueron tratados con pauta de 6HR2Z y 1 con pauta 9HR2Z. En ningún caso se asociaron corticoides ni fue necesario tratamiento quirúrgico. Todos cumplieron de forma correcta el tratamiento y todos evolucionaron a la curación con un tiempo medio de seguimiento de $27 \pm 7,5$ meses, mediana 27, amplitud 20-38 y total 135 meses.

REACCIÓN DE MANTOUX

Al analizar en su totalidad los 545 casos, la reacción de Mantoux fue positiva en 351 (76,1%) de los 461 casos en los que se realizó, y fue negativa en 110 (23,9%). No se realizó en 76 casos, 36 de ellos con reacción previa positiva, por lo que el resultado global fue de la positividad en 387 (77,9%).

De los 77 casos que habían sido vacunados con BCG la reacción de Mantoux resultó positiva en 51 (85%) y negativa en 9 (15%) de los 60 casos en los que se realizó. No existieron diferencias en los valores de la induración según la presencia o no de vacunación con BCG (en vacunados $15,2 \pm 0,8$ mm frente a $14,6 \pm 0,71$ mm en no vacunados).

En un análisis univariante las variables asociadas a un valor negativo de la reacción de Mantoux fueron la localización miliar de la enfermedad (OR 6,8), la ADVP (OR 2,7), la presencia de infección por el VIH (OR 4,9), el etilismo crónico (OR 1,71), la linfopenia, la hipoalbuminemia y la edad ($p < 0,05$) (tablas 82 y 83, pag. 160).

Controlando por todas las variables a la vez, fueron la localización miliar de la enfermedad (OR 3,24), la presencia de infección por el VIH (OR 3,05) y la cifra baja de linfocitos (OR 1,01) las variables asociadas con un valor negativo de la reacción del Mantoux (tabla 84, pag. 160).

REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO

Las pautas de tratamiento utilizadas con más frecuencia en el total de los casos fueron las de seis meses de duración con tres (67,6%) o cuatro (7%) drogas, las de nueve meses de duración con tres (9,9%) o cuatro (4,2%) drogas y la pauta de seis meses con isoniacida y rifampicina (8,3%) (tabla 85, pag. 161). Se asoció piridoxina a dosis de 10 mg/día a 14 pacientes y dosis mayores a 38 pacientes, en 493 no se dio.

Los efectos adversos al tratamiento fueron más frecuentes con las pautas de seis meses de duración que incluían pirazinamida (OR 1,98; IC 95%: 1,2-3,2, p=0,006) y menores con pauta de 6HR (OR 0,26; IC 95%: 0,09-0,7, p=0,007).

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento fueron la presencia de rash-prurito cutáneo (9,3%), la intolerancia digestiva (7,3%) y las artralgias (2%) (tabla 86, pag. 162).

En un análisis univariante, la aparición de acné se asoció con el sexo masculino (OR 0,18; IC95%: 0,037-0,88, p=0,018) y la localización pleural de la enfermedad (OR 4,43; IC95%: 1,17-16,8, p=0,017).

La presencia de artralgias se asoció con el tabaquismo (OR 3,84; IC95%: 1,01-14,6, p=0,034).

La presencia de bursitis escapulohumeral con el etilismo crónico (OR 6,57; IC95%: 1,08-39,8, p=0,018) y la edad (media de edad en los que presentaron bursitis $57,8 \pm 4,44$, frente a $35,7 \pm 18,8$ en los que no presentaron bursitis, $p < 0,001$).

La aparición de fiebre como efecto secundario se asoció con el sexo femenino (OR 2,57; IC95%: 2,31-2,86, p=0,004).

La presencia de intolerancia digestiva al tratamiento se asoció con el sexo masculino (OR 0,36; IC95%: 0,19-0,7, p=0,002) y la pauta de 6 meses de duración con pirazinamida (OR 3,41; IC95%: 1,19-9,75, p=0,01).

La aparición de polineuropatía se asoció con el antecedente de vacunación con BCG (OR 5,99; IC95%: 1,19-30,22, p=0,014) y la localización miliar de la enfermedad (OR 8,81; IC95%: 1,55-50,1, p=0,003).

La presencia de rash-prurito cutáneo con el sexo masculino (OR 0,42; IC95%: 0,23-0,76, p=0,003), el etilismo (OR 0,34; IC95%: 0,12-0,96, p=0,03), las pautas de 6 meses de duración con pirazinamida (OR 2,38; IC95%: 1,05-5,41, p=0,03) y las localizaciones de la enfermedad en pleura (OR 0,27; IC95%: 0,09-0,76, p=0,008), en piel (OR 5,93; IC95%: 1,67-21,01, p=0,002) y en ganglios linfáticos (OR 2,45; IC 95%: 1,18-5,07, p=0,01).

Teniendo en cuenta todas las variables mencionadas en la tabla 87 (pag. 162) a la vez, las covariables asociadas significativamente con la aparición de rash cutáneo como efecto secundario fueron la localización cutánea de la enfermedad (OR 5,59), la pauta de seis meses con pirazinamida (OR 2,45) y la localización pleural de la tuberculosis (OR 0,28).

Considerando todas a la vez las variables mencionadas en la tabla 88 (pag. 163), las covariables asociadas significativamente con la presencia de intolerancia digestiva fueron la pauta de seis meses de duración con pirazinamida (OR 3,17) y el sexo masculino (OR 0,36).

No existieron diferencias en la presentación de estos efectos adversos globales según la presencia o no de infección por el VIH.

En cuanto a la hepatotoxicidad del tratamiento, de los 500 casos que siguieron los controles 380 (76%) no presentaron ninguna alteración de las transaminasas y en 120 (24%) casos se dio alguna alteración (tabla 89, pag. 163). De los 500 casos, 14 (2,8%) hicieron hepatitis sintomática, 4 (0,8%) aumento aislado de bilirrubina y 10 (2%) colostasis sin aumento de bilirrubina.

Las alteraciones se produjeron con más frecuencia en los primeros meses del tratamiento (dentro de los dos meses iniciales en el 68,1%, y en los tres primeros meses en el 83,2% de los casos), aunque en algunos casos aislados se presentaron a lo largo de toda la duración del tratamiento.

Cuando se valoró sólo el desarrollo de hepatitis sintomática que se produjo en 14 pacientes, 6 (42,9%) casos se dieron en el primer mes de tratamiento, 5 (35,7%) en el segundo mes, 1 (7,1%) en el tercero, 1 (7,1%) en el cuarto y 1 (7,1%) en el quinto mes de tratamiento.

Los pacientes con infección por el VIH presentaron una mayor frecuencia de hepatotoxicidad por el tratamiento que los demás (OR 3,13; IC 95%: 1,5-6,6, $p=0,004$), sobre todo en forma de colostasis disociada (OR 17,6; IC 95%: 4,8-64,8, $p<0,001$).

La media de edad fue mayor en los pacientes que presentaron hepatotoxicidad (media $45,13 \pm 22,5$ años frente a $34,85 \pm 18,16$, $p < 0,001$).

Las variables asociadas de forma univariante con la presencia de hepatotoxicidad severa (elevación mayor de 5 veces el valor normal de las transaminasas) fueron la presencia de infección por el VIH (OR 3,06), la localización miliar de la enfermedad (OR 2,9), la ADVP (OR 2,89), la pauta de 9 meses de duración con pirazinamida (OR 2,77) y la presentación clínica con fiebre en el momento del diagnóstico (OR 2,52), tabla 90 (pag. 164).

Controlando por todas las variables a la vez (incluidas en la tabla 91, pag. 164), la covariable asociada con la aparición de hepatotoxicidad por el tratamiento fue la presentación clínica con fiebre en el momento del diagnóstico (OR 2,68).

Fue necesario modificar la pauta de tratamiento y suspender alguna droga en 19 (3,5%) pacientes. En 15 casos fue necesario retirar una droga (3H, 7R, 5Z), en 2 casos se retiraron dos drogas (H y Z) y en dos casos fue necesario retirar tres drogas, en un paciente HRZ y en otro RES.

Las drogas que tuvieron que ser suspendidas en los 19 pacientes y los motivos figuran en la tabla 92 (pag. 165). La rifampicina se suspendió en 9 (47,4%) casos, la pirazinamida en 8 (42,1%), la isoniazida en 6 (31,6%) y el etambutol y la estreptomina en un caso (5,3%) cada una de ellas.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

En cuanto al cumplimiento del tratamiento, 4 casos se perdieron para seguimiento. De los 541 restantes, 495 (91,5%) lo siguieron de forma correcta y 46 (8,5%) no lo cumplieron.

En un análisis univariante (tabla 93, pag. 166) las variables más fuertemente asociadas al no cumplimiento del tratamiento fueron la ADVP (OR 23,4), la presencia de infección por el VIH (OR 20,05) y la pauta de tratamiento de 9 meses de duración con pirazinamida (OR 7,51).

La media de edad en no cumplidores fue de $31,9 \pm 11,4$ años frente a $36,14 \pm 19,3$ en los cumplidores ($p=0,9$).

Teniendo en cuenta todas las variables a la vez (tabla 94, pag. 166), las que modificaron significativamente el grado de cumplimiento del tratamiento fueron la presencia de ADVP (OR 8,06), la presencia de etilismo crónico (OR 7,32) y la aparición de efectos adversos (OR 3,03).

Se asoció tratamiento con corticoides a 27 pacientes (4,9%) con 31 localizaciones de la enfermedad. Localización pleural en 6 casos, miliar en 3, pulmonar en 10, meníngea en 8, ganglionar en 2 y ósea-articular en 2.

En 15 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico asociado a tratamiento médico. Los 15 casos presentaban 17 localizaciones de la tuberculosis. Localización pulmonar en 3, pleural en 2 casos, gastrointestinal en 1, sistema nervioso central en 2, ganglionar en 3, genitourinaria en 2, osteo-articular en 3 y en 1 caso localización en pared torácica.

MORTALIDAD POR LA TUBERCULOSIS

Once casos se perdieron para seguimiento de la evolución. De los 534 restantes, 464 (86,9%) evolucionaron hacia la curación. Quince (2,8%) fallecieron por la tuberculosis. De los 15, 4 fallecieron antes de iniciar el tratamiento, 8 en la primera semana de un tratamiento correcto, 2 en el segundo mes de tratamiento por una hemoptisis masiva y una insuficiencia respiratoria severa respectivamente, secundarias a la enfermedad y sin actividad bacteriológica en el momento del éxitus. Un paciente que no cumplió el tratamiento de forma correcta para una tuberculosis pulmonar falleció a los 36 meses de una tuberculosis meníngea.

Treinta y siete pacientes (6,9%) fallecieron por una causa distinta de la tuberculosis. En 8 (1,5%) casos se produjo una recaída y en 11 (2%) un fracaso terapéutico.

Cuando consideramos sólo los 495 (91,5%) pacientes que siguieron el tratamiento la evolución fue algo distinta. En 1 caso se perdió el seguimiento posterior. 450 (90,9%) casos curaron, 11 (2,2%) fallecieron por la tuberculosis, 31 (6,3%) fallecieron por otras causas, en 3 (0,6%) casos se produjo una recaída y ningún caso fracasó.

La media de edad en los pacientes que fallecieron por tuberculosis fue de $56,73 \pm 20,87$ años frente a $35,29 \pm 18,5$ en los que no fallecieron ($p=0,0001$).

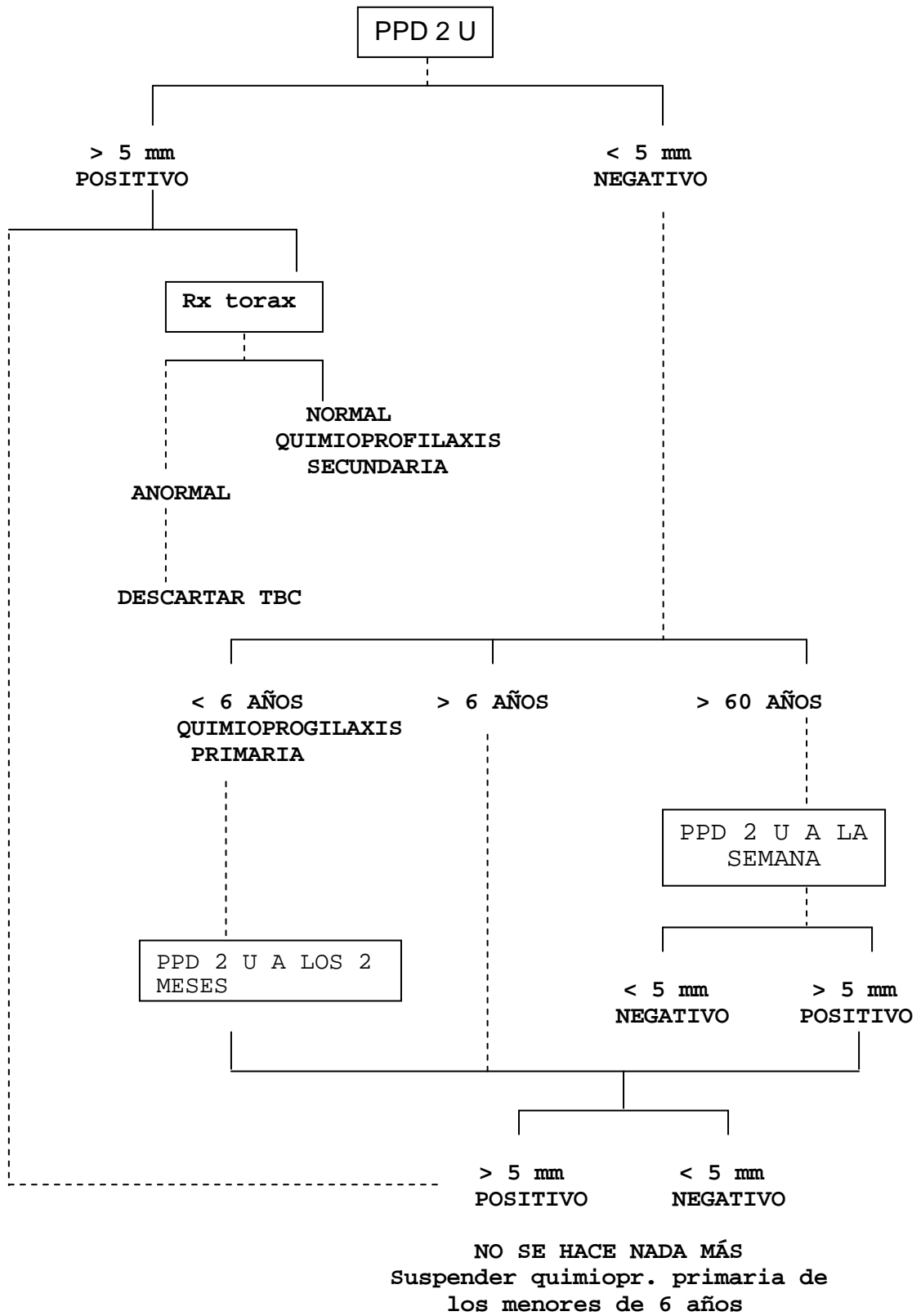
La media de días de clínica en los pacientes que fallecieron por tuberculosis fue de $31,93 \pm 21,6$ días frente a $67,05 \pm 136,047$ en los que no fallecieron (NS).

En el estudio univariante los factores que se asociaron con la mortalidad por la tuberculosis fueron la presencia de neoplasia asociada (OR 37,4), la presencia de diabetes (OR 9,78), el sexo masculino (OR 9,55), la localización meníngea (OR 8,03), la localización miliar (OR 4,66), y la infección por el VIH (OR 4,01), tabla 95 (pag. 167).

Controlando por todas las variables a la vez, las variables que se asociaron con la mortalidad por la tuberculosis fueron la localización meníngea de la enfermedad (OR 19,86) y la presencia de diabetes (OR 11,56), tabla 96 (pag. 167).

Anexo 1. PROTOCOLO EPIDEMIOLOGÍA Y DECLARACIÓN TUBERCULOSIS	
Nº CASO.....	I_I_I_I_I
HISTORIA.....	I_I_I_I_I_I_I
NOMBRE.....	
MUNICIPIO.....	I_I_I
FECHA DIAGNÓSTICO DÍA.....	I_I_I
FECHA DIAGNÓSTICO MES.....	I_I_I
FECHA DIAGNÓSTICO AÑO.....	I_I_I
EDAD.....	I_I_I
SEXO.....1 V 2 M.....	I_I
ANTECEDENTE TB: 1 No; 2 Si; 3 No Valorado.	I_I
HIV: ... 1 No 2 Si.....	I_I
MÉTODO DIAGNÓSTICO: 1 Microbiológico	I_I
2 Anatomopatológico, 3 Ambos, 4 Diag. Clínico	
MUESTRA DIAGNÓSTICA: 1 Esputo, 2 Otros	I_I
AURAMINA: 1 (+)., 2 (-)., 3 No realizada	I_I
LOWENSTEIN: 1 M. tuberculosis, 2 M. atípica	I_I
3 Negativo, 4 No realizado, 5 M. kansasii, 6 M. bovis	
TIPO TUBERCULOSIS:.....	I_I_I
TB DECLARADA: ... 1 No 2 Si.....	I_I
MÉDICO DECLARANTE:.....	I_I_I
INGRESADO:.....1 Si; 2 No...	I_I
DÍAS DE CLÍNICA:.....	I_I_I_I_I
TRATAMIENTO ANTITB PREVIO:....1 Si; 2 No...	I_I
CUMPLIMIENTO:.....1 Si; 2 No...	I_I
ESTUDIO DE SENSIBILIDAD:.. 1 Sensible, 2 Resistente	
ISONIACIDA:..... 1 Sens... 2 Resis..	I_I
RIFAMPICINA:..... 1 Sens... 2 Resis..	I_I
ESTREPTOMICINA:..... 1 Sens... 2 Resis..	I_I
ETAMBUTOL:..... 1 Sens... 2 Resis..	I_I
PIRAZINAMIDA:..... 1 Sens... 2 Resis..	I_I
KANAMICINA:.....	I_I
CICLOSERINA:.....	I_I
PAS:.....	I_I
ETIONAMIDA:.....	I_I

Anexo 2. SEGUIMIENTO DE LOS CONTACTOS



Anexo 3-1. PROTOCOLO DE TUBERCULOSIS

Nº CASO:	I_I_I_I_I_I_I_I
HISTORIA:.....	I_I_I_I_I_I_I_I
NOMBRE:.....	
DIRECCIÓN:.....	
MUNICIPIO:.....	I_I_I_I
TELÉFONO:	I_I_I_I_I_I_I_I
PROFESIÓN:.....	I_I_I_I
FECHA DIAGNOSTICO DÍA:	I_I_I_I
FECHA DIAGNOSTICO MES:	I_I_I_I
FECHA DIAGNOSTICO AÑO:	I_I_I_I
EDAD:.....	I_I_I_I
ESTADO CIVIL:..1 S.; 2 C.; 3 V.; 4 Sep. ...	I_I
SEXO:... 1 V.; 2 M.	I_I
INGRESADO:..... 1 SI.; 2 NO.	I_I
DÍAS INGRESO:	I_I_I_I_I_I
ANTECEDENTE TB:	I_I
TRATO ANTITB:	I_I
DROGAS Y TIEMPO (PAUTA):.....	I_I_I_I
TRATO ANTITB (CUMPLIMIENTO):	I_I
DIABETES:	I_I
GASTRECTOMÍA:	I_I
SILICOSIS:	I_I
EPOC:	I_I
NEOPLASIA:	I_I
INMUNOSUPRESORES:	I_I
ETILISMO:	I_I
TABAQUISMO:	I_I
ADVP:	I_I
HIV:	I_I
I.RENAL:.....	I_I
CIRROSIS:	I_I
EMBARAZO:.....	I_I
OTRAS:	I_I_I_I
CONTACTO TB:	I_I
BCG:	I_I
PPD PREVIO: .. 1 (+); 2 (-); 3 (no).	I_I
SINTOMATOLOGÍA: ... 1 SI. 2 NO.....	I_I
DÍAS:	I_I_I_I_I_I
TOS:	I_I
EXPECTORACIÓN:.....	I_I
ASTENIA:	I_I
ANOREXIA:	I_I
PERDIDA DE PESO:	I_I
SUDORACIÓN:	I_I
FIEBRE:	I_I
HEMOPTISIS:	I_I
DOLOR PLEURÍTICO:	I_I
DISNEA:	I_I
CEFALEA:	I_I
VÓMITOS:	I_I
DIARREA:	I_I
ESTREÑIMIENTO:	I_I

Anexo 3-2.

DOLOR ABDOMINAL:	I_I
URINARIA:	I_I
BULTOMA:.....	I_I
METRRORRAGIAS:.....	I_I
ESTERILIDAD:.....	I_I
OTROS:	I_I_I
EXPLORACIÓN: 1 SI. 2 NO	
PESO:	
FEBRÍCULA:	I_I
FIEBRE (>38°):	I_I
ESTERTORES:	I_I
SOPLO TUBÁRICO:	I_I
DERRAME PLEURAL:	I_I
HEPATOMEGALIA:	I_I
ESPLENOMEGALIA:	I_I
ASCITIS:	I_I
MASA ABDOMINAL:	I_I
ADENOPATÍAS:	I_I
SIGNOS MENÍNGEOS:	I_I
AFECTACIÓN PARES CRANEALES:	I_I
ERITEMA NUDOSO:	I_I
ROCE PERICÁRDICO:	I_I
OTROS:	I_I_I
RX DE TÓRAX: 1 Normal, 2 TB Mínima, 3 Moderada, 4 Extensa.	I_I
LOCALIZACIÓN: 1 LSD, 2 LSI, 3 LM, 4 LÍNGULA 5 LID, 6 LII, 7 (1 y 2), 8 (1 y 6), 9 (2 y 5), 10 (5 y 6), 11 (1 y 5), 12 (2 y 6).	I_I_I
FORMAS DEFINIDAS: 1 Derrame pleural, ... 2 Adenopatía hiliar, 3 Miliar, 4 TB Antigua, 5 Diseminación broncógena, 6 Cavitación, 7 Nódulo solitario, 8 Miliar y cavitación, 9 Neumonía.	I_I
TRÁNSITO INTESTINAL: 1 Normal, 2 Patológico.	I_I
UIV:	I_I
ENEMA OPACO:.....	I_I
ANALÍTICA:	
VSG:	I_I_I_I
HB:	I_I_I_I
VCM:	I_I_I_I
HTO:	I_I_I_I
PLAQUETAS:	I_I_I_I_I_I
LEUCOCITOS:	I_I_I_I_I_I
NEUTROFILOS:	I_I_I_I_I_I
LINFOCITOS:	I_I_I_I_I_I
MONOCITOS:	I_I_I_I_I_I
EOSINOFILOS:	I_I_I_I_I_I
BILIRRUBINA:	I_I_I_I
GOT:	I_I_I_I_I_I
GPT:	I_I_I_I_I_I
GGTP:	I_I_I_I_I_I
FA:	I_I_I_I_I_I
LDH:	I_I_I_I_I_I

Anexo 3-4.

MULTITEX.

TRATAMIENTO:

FECHA DE INICIO:..día mes año

PAUTA: 1 (6HR2ZE), 2 (6HR2Z), 3 (9HR), 4 (9HR2Z), I_I_I
5 (9HR2ZE), 6 (9-12HR2ES), 7 (), 8 (6HR), 9 (9HR2E).

DURACIÓN MESES: I_I_I
DROGAS Y DOSIS:

Fecha: I.....I.....I.....I.....I.....I.....I.....I.....I

INH I.....I.....I.....I.....I.....I.....I.....I.....I

RMP.....

PZ.....

EMB

PAS.....

SM

CS I.....I.....I.....I.....I.....I.....I.....I.....I

PIRIDOXINA: 1 No, 2 (10 mg), 3 (> 10 mg) I_I

EFECTOS ADVERSOS: 1 No, 2 Rash, 3 Intoler.dig. I_I_I
4 Fiebre, 5 Gota, 6 Polineuropatía, 7 (2 y 3),
8 (2 y 4), 9 (Bursitis), 10 (Peso), 11 (Pelo).
12 (), 13 ().

CAMBIO DROGAS1: 1 No, 2 Alergia, 3 Hepatitis. I_I_I
4 Intolerancia Dig, 5 I.Renal, 6 Ototoxicidad,
7 Toxic. Ocular, 8 Gota, 9 Fiebre, 10 Otras.

DROGAS SUSPENDIDAS1: 1 INH, 2 RP, 3 PZ, 4 EMB, I_I
5 SM, 6

CAMBIO DROGAS2: I_I_I

DROGAS SUSPENDIDAS2: I_I

CAMBIO DROGAS3: I_I_I

DROGAS SUSPENDIDAS3: I_I

CUMPLIMIENTO: ...1 Si, 2 No..... I_I

MESES CUMPLIMIENTO: I_I_I

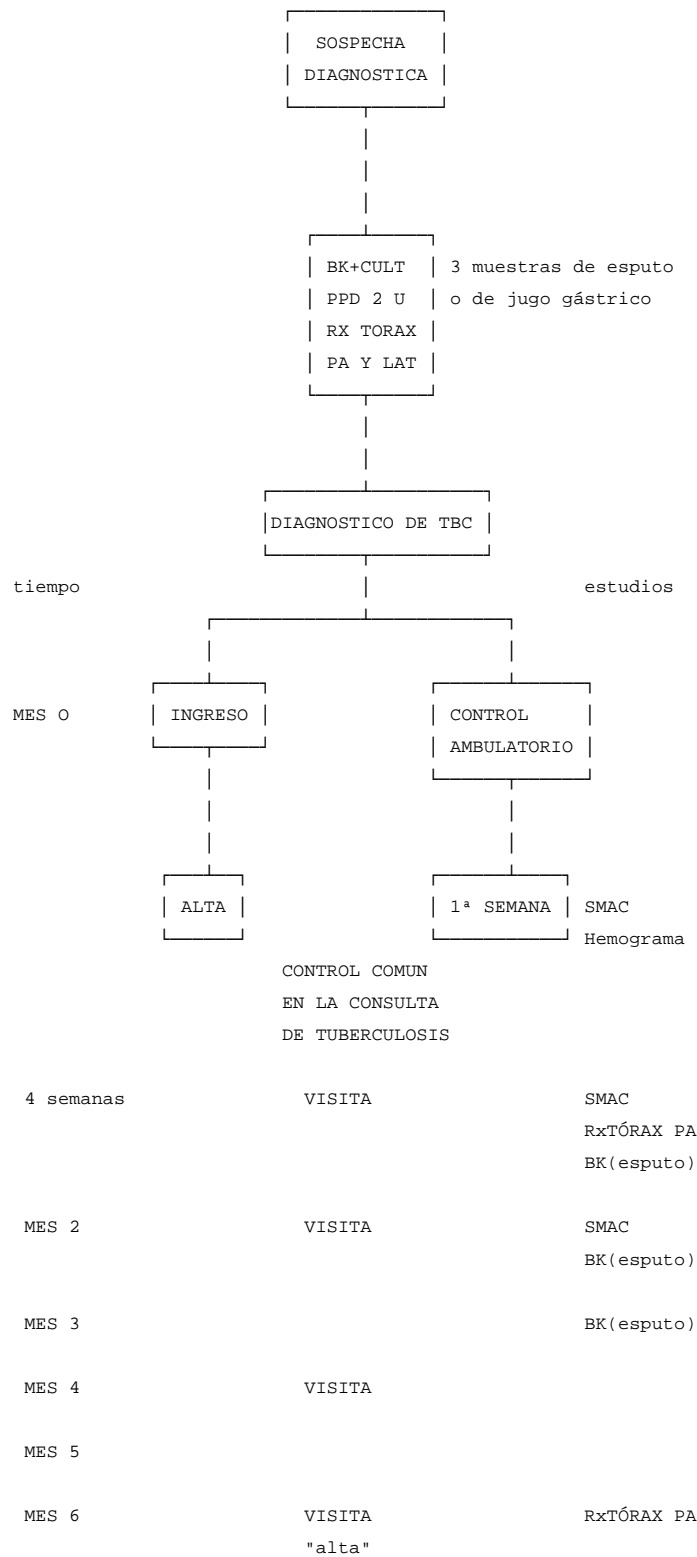
Anexo 3-5.

CORTICOIDES:	1 Si, 2 No.....	I_I
TRATO QUIRÚRGICO:	1 Si, 2 No.....	I_I
CONTROLES:	I 1 I 2 I 3 I 4 I 5 I 6 I	
Fecha:.....		
Clínico:.....		
Radiológico: I.....I.....I.....I.....I.....I.....I.....I.....I		
Fecha:	I 1 I 2 I 3 I 4 I 5 I 6 I	
Bilirrubina:	
GOT:	
GPT:	
GGTP:	
FA:	
ÚRICO:	
Oftalmología:.	
TRANSAMINASAS: 1 Normales, 2 (> 2 Valor Normal),		I_I
3 (> 3 Valor normal), 4 (> 4 Valor Normal),		
5 (> 5 valor normal), 6 (> 7 Valor normal),		
7 (Hepatitis), 8 (Aumento Bil.), 9 (Colostasis)		
MES DE TRATO:		I_I_I
EVOLUCIÓN: ..1 Curación, 2 Muerte TB,.....		I_I
3 Muerte otra causa, 4 Recaída, 5 Fracaso		
TIEMPO SEGUIMIENTO (Meses):		I_I_I_I
Nº DE CONTACTOS ESTUDIADOS:		I_I_I
INFECTADOS:		I_I_I
ENFERMOS:		I_I
NOTAS:		

Anexo 4. Pautas de tratamiento.

Fármaco		dosis día	dosis máxima día	tiempo
ISONIACIDA	(H)	5 mg/Kg	300 mg	6 meses
RIFAMPICINA	(R)	10 mg/Kg	720 mg	6 meses
PIRAZINAMIDA	(Z)	30-35 mg/Kg		2 meses
		< 50 Kg	1500 mg	
		50-70 Kg	2000 mg	
		> 70 Kg	2550 mg	
ETAMBUTOL	(E)	15 mg/Kg	1600 mg	2 meses

Anexo 5. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO



TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1. Evolución de los casos nuevos de tuberculosis
Diagnosticados entre 1990-1996.**

Año	Nº de casos diagnosticados	Tasa (por cien mil)	Nº de casos bacilíferos	Tasa (por cien mil)
1990	159*	73,6	53	24,5
1991	150	69	55	25,3
1992	173	79,1	57	26
1993	166	75,4	60	27,2
1994	137	61,8	44	19,8
1995	142	63,8	42	18,8
1996	131	58,3	50	22,2
Total	998	65,6	361	23,4

*No fue posible valorar 60 casos.

Tabla 2. Tasas específicas de los casos de tuberculosis según grupo de edad y sexo (1990-1996).

Edad (años)	Varones	Mujeres	Total
0-4	11 (36,7)	8 (29,2)	19 (33,1)
5-14	28 (26,6)	18 (17,9)	46 (22,4)
15-24	153 (128,3)	105 (91,1)	258 (110,0)
25-34	137 (129,0)	75 (70,7)	212 (99,9)
35-44	68 (68,9)	27 (27,2)	95 (48,0)
45-54	62 (72,2)	22 (24,4)	84 (47,7)
55-64	37 (40,5)	26 (25,0)	63 (32,2)
65-74	49 (80,3)	20 (25,7)	69 (49,7)
75 y más	20 (55,1)	25 (37,3)	45 (43,5)
No consta	80	27	107
Total	645 (87,9)	353 (44,8)	998 (65,6)

Tabla 3. Evolución de la media de edad de los pacientes con tuberculosis (1990-1996).

Año	Edad media	Variación interanual (%)
1990	37,57± 18,7	
1991	35,42± 18,6	- 5,7
1992	33,04± 19,7	- 6,7
1993	32,93± 19,9	- 0,3
1994	37,16± 20,9	+ 11,4
1995	36,78± 20,1	- 1,0
1996	37,61± 20,4	+ 2,2

Tabla 4. Asociación univariante entre localización de la enfermedad y diferentes variables.

Localización	VIH				Sexo varón			
	Nº	OR	95%IC	p	Nº	OR	95%IC	p
Pulmonar	867	0.81	0,5-1,3	0,4	998	2,1	1,6-2,8	< 0,001
Pleural	867	0,1	0,03-0,3	< 0,001	998	0,8	0,6-1,1	0,2
Ganglionar	867	2,6	1,5-4,7	< 0,001	998	0,3	0,2-0,5	< 0,001
Miliar	867	13,9	7,2-26,9	< 0,001	998	1,6	0,8-3,2	0,2
Meníngea	867	1,5	0,4-5,1	0,5	998	0,7	0,3-1,7	0,5
Osea	867	0,6	0,1-4,8	0,6	998	0,36	0,1-1,0	0,04
Peritoneal	867	0,9	0,1-6,9	0,9	998	0,6	0,2-1,9	0,4
Cutánea	867	0,6	0,1-4,8	0,6	998	0,4	0,1-1,0	0,04
Intestinal	867	2,9	0,6-14,9	0,2	998	1,6	0,3-8,2	0,7
Genitourinaria	867	1,02	0,2-4,5	0,97	998	0,8	0,4-2	0,7

Tabla 5. Media de edad según localización de la enfermedad.

Localización	Si		No		p
	Nº	X ±Dt	Nº	X ±Dt	
Pulmonar	558	34,4 ±18,7	333	37,9 ±21,6	0,16
Pleural	189	30,7 ±17,9	702	37,1 ±20,2	< 0,001
Ganglionar	81	41,3 ±23,5	810	35,2 ±19,4	0,02
Miliar	42	41,3 ±17,7	849	35,4 ±19,9	0,009
Meníngea	21	35,1 ±22	870	35,7 ±19,8	0,74
Osea	15	48,8 ±24,4	876	35,5 ±19,7	0,06
Peritoneal	10	36,7 ±26	881	35,7 ±19,8	0,76
Cutánea	15	47,8 ±22,1	876	35,5 ±19,8	0,03
Intestinal	8	47,4 ±24,4	883	35,6 ±19,8	0,13
Genitourinaria	21	48,4 ±16,9	870	35,4 ±19,8	< 0,001

Tabla 6. Análisis de regresión logística utilizando como variables dependientes las diferentes localizaciones de la enfermedad y como covariables la presencia o no de infección por el VIH, el sexo y la edad.

Localizaciones	VIH		Sexo varón		Edad	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
Pulmonar	0,64	0,4-1,02	2,14	1,6-2,9	1,01	1,002-1,02
Pleural	0,1	0,03-0,3	0,94	0,67-1,3	1,02	1,01-1,03
Ganglionar	4,3	2,3-8,2	0,3	0,2-0,4	0,98	0,97-0,99
Miliar	22,5	10,1-49,9	1,22	0,6-2,4	0,96	0,94-0,98
Meníngea	1,6	0,4-5,5	0,75	0,3-1,8	1,001	0,98-1,02
Osea	1,05	0,13-8,6	0,39	0,14-1,14	0,97	0,95-0,99
Peritoneal	0,001	0,000-5,2	0,6	0,18-2,2	0,99	0,97-1,03
Cutánea	1,01	0,12-8,23	0,4	0,14-1,13	0,97	0,95-0,99
Intestinal	4,3	0,7-25,9	1,6	0,3-8,4	0,97	0,9-1,002
Genitourinaria	1,6	0,3-7,6	0,65	0,26-1,6	0,97	0,95-0,99

Tabla 7. Distribución de los casos de tuberculosis diagnosticados y declarados por especialidad médica.

Especialidad	Nº casos diagnosticados	Nº casos notificados	Tasa de notificación (%)
M. Interna	672	367*	54,6
Neumología	221	34	15,4
Pediatría	20	7	35
M. Preventiva	7	41*	>100
M. General	38	30*	78,9
Total	958	479	50

*Algunos casos fueron diagnosticados por otras especialidades.

Tabla 8. Oportunidades perdidas para prevenir la tuberculosis en 535 pacientes.

Oportunidades para prevención	Nº	(%)
Oportunidades perdidas	205	(38,3)
No cumplimentación de tratamiento previo	31	(5,8)
No cumplimentación de quimioprofilaxis	13	(2,4)
No prescripción de quimioprofilaxis a pesar de existir indicación	12	(2,2)
No realización de test cutáneo a pesar de existir indicación	149	(27,8)
Oportunidades no perdidas	330	(61,7)
Trato. completo para TB previa	23	(4,3)
Trato. completo para test cutáneo positivo	5	(0,9)
No indicación de trato. preventivo	115	(21,5)
No indicación para realizar test cutáneo	187	(34,9)

Tabla 9. Indicaciones para realizar test cutáneo de tuberculina entre 149 pacientes con tuberculosis, a los que no se realizó a pesar de existir indicación.

Indicación	Nº	(%)
Contacto con paciente tuberculoso*	80	(53,7)
Factores médicos de riesgo	82	(55,0)
Diabetes	19	(12,7)
Gastrectomía	3	(2,0)
Cáncer	7	(4,7)
Alcoholismo	51	(34,2)
ADVP	11	(7,4)
Infección por el VIH	9	(6,0)
Insuficiencia renal crónica	2	(1,3)

* Trece de estos pacientes presentaban factores médicos de riesgo y se incluyen también en el segundo grupo

Tabla 10. Localización de la TB y costes directos del tratamiento en 205 pacientes en los que se perdió alguna oportunidad de prevención.

Localización	Pacientes ingresados		Pacientes no ingresados	
	nº	Coste pts X ±DS	nº	Coste pts X ±DS
Pulmonar	121	881.608 ±693.682	31	63.838 ±23.050
Pleural	20	641.618 ±292.581		
Ganglionar	11	654.776 ±545.357	2	81.351 ±45.154
Miliar	10	1.311.496 ±601.600		
Genitourinaria	3	264.541 ±19.868	1	72.931
Meníngea	2	925.647 ±1.200.228*		
Pericárdica	1	524.966		
Peritoneal	1	448.746		
Nasal	1	870.009		
Oído			1	53.383
Total	170	144.313.062	35	2.267.994

* Un paciente falleció al segundo día de ingreso.

Tabla 11. Actividad laboral de los 205 en los que se perdió alguna oportunidad de prevenir la tuberculosis.

Profesión	nº	(%)
Desempleo	45	(21,9)
Estudiante	30	(14,6)
Pensionista	28	(13,6)
Sus labores	15	(7,3)
Camarero	10	(4,9)
Obrero construcción	9	(4,4)
Administrativo	7	(3,4)
Marinero	7	(3,4)
Mecánico	5	(2,4)
Obrero astillero	9	(4,4)
Soldador	4	(1,9)
Labrador	4	(1,9)
Dependiente tienda	3	(1,5)
Médico	2	(1,0)
Auxiliar técnico sanitario	1	(0,5)
Auxiliar de laboratorio	1	(0,5)
Otros*	25	(12,2)
Total	205	(100)

*Otros: asistente de hogar, asistente social, cantero, carpintero, conserje, dependiente de tienda, escayolista, fontanero, labrador, matarife, obrero fundición, pintor, panadero, policía municipal, recepcionista hotel, soldado, técnico electrónica y tornero.

Tabla 12. Días de baja laboral por TB según la localización de la enfermedad.

Localización	X	±DS
Pulmonar	143	±106
Pleural	150	±81
Ganglionar	56	±39
Miliar	277	±249
Pericarditis	195	

Tabla 13. Localización de la enfermedad en los casos en que se realizó estudio de resistencias.

Localización	Nº	(%)
Pulmonar	175	(82,2)
Pleural	26	(12,2)
Ganglionar	14	(6,6)
Miliar	11	(5,2)
Ósea	3	(1,4)
Meníngea	2	(0,9)
Genitourinaria	2	(0,9)
Peritoneal	1	(0,5)
Mamaria	1	(0,5)

Tabla 14. Resistencias primarias de *M. tuberculosis*.

Fármaco	VIH (+) nº (%)	VIH (-) nº (%)	Total nº (%; IC 95%)
Isoniacida	0/17 (0)	2/156 (1,3)	2/173 (1,2; 0-2,8)
Rifampicina	0/17 (0)	0/156 (0)	0/173 (0)
Etambutol	0/17 (0)	0/156 (0)	0/173 (0)
Estreptomina	0/17 (0)	1/155 (0,6)	1/172 (0,6; 0-1,7)
Pirazinamida	0/12 (0)	0/128 (0)	0/140 (0)

Tabla 15. Resistencias secundarias de *M. tuberculosis*.

Fármaco	VIH (+) nº (%)	VIH (-) nº (%)	Total nº (%; IC 95%)
Isoniacida	2/10 (20)	3/30 (10)	5/40 (12,5; 2,3-22,7)
Rifampicina	1/10 (10)	1/30 (3,3)	2/40 (5; 0-11,7)
Etambutol	0/10 (0)	0/30 (0)	0/40 (0)
Estreptomina	0/10 (0)	0/30 (0)	0/40 (0)
Pirazinamida	0/6 (0)	0/21 (0)	0/27 (0)

**Tabla 16. Profesión de los pacientes con tuberculosis.
Período 1991-1996.**

Profesión	Nº	(%)
Estudiante	120	(22,0)
Desempleo	83	(15,2)
Pensionista	76	(13,9)
Sus labores	65	(11,9)
Administrativo/ dependiente tienda	45	(8,2)
Camarero	19	(3,5)
Labrador	17	(3,1)
Marinero	12	(2,2)
Sanitarios (médico, A.T.S., auxiliar)	12	(2,2)
Técnico superior	3	(0,5)
Desconocida	2	(0,4)
Soldado	1	(0,2)
Cocinero	1	(0,2)
Prostituta	1	(0,2)
Otros asalariados	88	(16,1)

Tabla 17. Factores de riesgo para desarrollar TB.

Factores	Nº	(%)
Alcoholismo	103	19
ADVP	51	9,3
VIH	49	9
Diabetes	23	4,2
Neoplasia	12	2,2
Gastrectomía	7	1,3
Inmunosupresión	4	0,7
IRC	3	0,6
Cirrosis	2	0,4

Tabla 18. Localización de la enfermedad en los pacientes seguidos en consulta. Período 1991-1996.

Localización	Nº	(%)
Pulmonar	325	(59,6)
Pleural	123	(22,6)
Ganglionar	61	(11,2)
Miliar	30	(5,5)
Meníngea	19	(3,5)
Ósea	11	(2)
Cutánea	11	(2)
Genitourinaria	9	(1,6)
Gastrointestinal	5	(0,9)
Peritoneal	5	(0,9)
Pericárdica	1	(0,2)
Otras	3	(0,5)

Tabla 19. Asociación univariante entre localización de la enfermedad y diferentes variables. Pacientes seguidos en consulta, período 1991-1996.

Localización	VIH				Sexo varón			
	Nº	OR	95%IC	p	Nº	OR	95%IC	p
Pulmonar	545	0,65	0,36-1,2	0,15	545	2,3	1,6-3,3	< 0,001
Pleural	545	--	--	--	545	1,08	0,7-1,6	0,7
Ganglionar	545	3,05	1,5-6,2	0,001	545	0,2	0,1-0,4	< 0,001
Miliar	545	14,6	6,6-32,4	< 0,001	545	1,6	0,7-3,5	0,3
Meníngea	545	1,2	0,3-5,5	0,7	545	0,7	0,3-1,8	0,5
Osea	545	--	--	--	545	0,5	0,2-1,8	0,3
Peritoneal	545	--	--	--	545	2,6	0,3-22,8	0,6
Cutánea	545	--	--	--	545	0,24	0,06-0,9	0,03
Intestinal	545	--	--	--	545	0,98	0,2-5,9	1
Genitourinaria	545	5,45	1,3-22,5	0,04	545	0,2	0,04-0,9	0,03

Tabla 20. Media de edad según localización de la enfermedad. Pacientes seguidos en consulta, período 1991-1996.

Localización	Si		No		p
	Nº	X ±Dt	Nº	X ±Dt	
Pulmonar	325	34,4 ±17,3	220	37,9 ±20,8	0,3
Pleural	123	29,1 ±16,3	422	37,8 ±19,1	< 0,001
Ganglionar	61	45,7 ±21,1	484	34,6 ±18,2	< 0,001
Miliar	30	40,1 ±17,7	515	35,6 ±18,9	0,07
Meníngea	19	38,2 ±22,6	526	35,8 ±18,7	0,8
Osea	11	44,4 ±23,9	534	35,7 ±18,7	0,3
Peritoneal	5	19,0 ±5,8	540	36,0 ±18,8	0,02
Cutánea	11	47,7 ±19,5	534	35,6 ±18,8	0,03
Intestinal	5	56,8 ±26,9	540	35,7 ±18,7	0,08
Genitourinaria	9	41,5 ±11,3	536	35,8 ±18,9	0,1

Tabla 21. Análisis de regresión logística utilizando como variables dependientes las diferentes localizaciones de la TB y como covariables la presencia o no de infección por VIH, el sexo, la edad y la BCG. Pacientes seguidos en consulta, período 1991-1996.

Localización	VIH		Sexo varón		Edad		BCG	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
Pulmonar	0,57	0,3-1,1	2,4	1,7-3,5	1,01	0,9-1,02	3,7	1,9-6,9
Pleural	0,001	0-54117	1,2	0,7-1,8	1,03	1,02-1,04	0,5	0,23-0,96
Ganglionar	6,98	3-16,3	0,24	0,13-0,4	0,97	0,95-0,98	0,9	0,4-2,3
Miliar	25,1	8,8-71,8	1,2	0,5-3,1	0,97	0,95-0,99	0,1	0,01-0,9
Meníngea	2,04	0,43-9,6	0,6	0,2-1,5	0,99	0,97-1,02	0,3	0,04-2,5
Ósea	0,001	0-3,2	0,6	0,2-2,02	0,98	0,96-1,01	0,001	0-1,9
Peritoneal	0,001	0-6	3,2	0,3-29,4	1,1	0,98-1,26	0,001	0-1,4
Cutánea	0,002	0-9,6	0,3	0,07-1,01	0,97	0,94-0,99	2,2	0,4-11,5
Intestinal	0,001	0-2,6	1,2	0,2-7,7	0,9	0,91-0,99	0,001	0-4,1
Genitourinaria	3,1	0,3-32,2	0,1	0,01-0,9	0,98	0,94-1,01	0,97	--

Tabla 22. Aspectos comparativos de la tuberculosis en pacientes con y sin infección por el VIH.

Variables	VIH (+) n=48 nº (%)	VIH (-) n=497 nº (%)	p
Sexo varón	33 (68,7)	296 (59,6)	NS
Media de edad	30,2 ±6,2	36,4 ±19,6	< 0,001
Ingresados	40 (83,3)	412 (82,9)	NS
Días de ingreso	23,8 ±17,4	18,6 ±16,1	0,052
Antecedentes			
Tuberculosis	18 (40)*	58 (11,7)*	< 0,001
ADVP	43 (89,6)	8 (1,6)	< 0,001
Tabaquismo	37 (90,2)	189 (38)	< 0,001
BCG	14 (33,3)*	63 (12,9)*	< 0,001
Contacto TBP	20 (46,5)*	163 (33,4)*	NS
Mantoux	32 (74,4)*	149 (30,6)*	< 0,001
Positivo	13 (30,2)	47 (9,7)	< 0,001
Negativo	19 (44,2)	102 (21)	< 0,05
Tipo de TB			
Pulmonar	24 (50)	301 (60,6)	NS
Miliar	15 (31,2)	15 (3)	< 0,001
Ganglionar	12 (25)	49 (9,8)	< 0,05
Tratamiento			
Pauta 6HR2Z	5 (10,4)	398 (80,1)	< 0,001
Pauta 9HR2Z	38 (79,2)	20 (4,1)	< 0,001
No cumplimiento	23 (50)	23 (4,6)	< 0,001
Efectos adversos	11 (22,9)	127 (25,5)	NS
Resistencia global	3 (11,1)	7 (3,8)	NS
Muerte por TB	4 (8,3)	11 (2,2)	0,03

NS: no significativo; * No se valoró en todos los casos.

Tabla 23. Localización de la TB en los pacientes con infección por el VIH.

Localización	Nº	%
Pulmonar	24	50
Miliar	15	31,2
Ganglionar	12	25
Genitourinaria	3	6,2
Meníngea	2	4,2

Tabla 24. Media de linfocitos CD4 según la localización de la enfermedad tuberculosa.

Localización	Si		No		P
	Nº	Media ± Dt	Nº	Media ±Dt	
Pulmonar	22	218,4 ±250,9	23	171,6 ±136,4	0,8
Miliar	15	109 ±54,2	30	237,3 ±231,2	0,03
Ganglionar	12	226,6 ±165,7	33	182,9 ±211,9	0,2
Genitourinaria	3	494 ±493,4	42	173,1 ±154,7	0,08

Tabla 25.1. Aspectos comparativos de la tuberculosis pulmonar en pacientes con y sin infección por el VIH.

Variables	VIH (+) n=24 n° (%)	VIH (-) n=301 n° (%)	P
Sexo varón	14 (58,3)	209 (69,4)	NS
Media de edad	31,7 ±5,4	34,7 ±17,9	NS
Ingresados	21 (87,5)	235 (78,1)	NS
Antecedentes			
Tuberculosis	11 (45,8)	41 (13,7)	< 0,001
ADVP	22 (91,7)	7 (2,3)	< 0,001
Tabaquismo	19 (79,2)	143 (47,5)	< 0,05
BCG	13 (54,2)	50 (17)	< 0,001
Contacto TBP	13 (56,5)	111 (37,6)	NS
Síntomas			
Fiebre	18 (75)	109 (36,1)	< 0,001
Anorexia	21 (87,5)	184 (61,1)	< 0,05
Tos	20 (83,3)	263 (87,4)	NS
Expectoración	13 (54,2)	202 (67,1)	NS
Exploración física			
Estertores	4 (16,7)	125 (41,7)	< 0,05
Adenopatías	10 (41,7)	8 (2,7)	< 0,001
Mantoux negativo	5 (50)	57 (21,6)	0,052
Rx torax			
Normal	6 (25)	5 (1,2)	< 0,001
Cavitación	3 (30)	122 (50,8)	< 0,05
Analítica			
Anemia	19 (86,4)	162 (58,1)	< 0,05
Leucopenia	8 (33,3)	12 (4,1)	< 0,001
Linfopenia	9 (37,5)	37 (12,7)	< 0,05
Diagnóstico empírico	2 (8,3)	40 (13,3)	NS
Tratamiento			
Pauta 6HR2Z/E/S	6 (25)	261 (86,7)	< 0,001
Pauta 9HR2Z/E	17 (70,8)	24 (8)	< 0,001
No cumplimiento	11 (45,8)	12 (4,1)	< 0,001
Evolución			
Muerte por TB	2 (9,1)	9 (3,1)	NS
Fracaso	7 (31,8)	2 (0,7)	< 0,001
Recaída	1 (4,5)	4 (1,4)	NS

NS: no significativo.

Tabla 26. Síntomas en la tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por el VIH.

Síntomas	Nº	%
Anorexia	21	87,5
Tos	20	83,3
Pérdida de peso	20	83,3
Astenia	20	83,3
Fiebre	18	75
Sudoración nocturna	17	70,8
Expectoración	13	54,2
Disnea	11	45,8
Dolor pleurítico	8	33,3
Cefalea	6	25
Diarrea	6	25
Bultoma	4	16,7
Hemoptisis	1	4,2
Otros	1	4,2

Tabla 27. Localización radiológica de la tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por el VIH.

Localización	Nº	%
LSD	15	83,3
LSI	8	44,4
LII	2	11,1

LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo.

Tabla 28. Formas radiológicas en la tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por el VIH.

Patrón radiológico	Nº	%
Cavitación	3	30
Derrame pleural	1	10
Diseminación broncógena	2	20
Adenopatía hilar	3	30
Miliar	1	10

Tabla 29. Hallazgos analíticos en la tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por el VIH.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	14	100
Anemia	19	86,4
Leucopenia	8	33,3
Leucocitosis	1	4,2
Neutropenia	3	12,5
Neutrofilia	1	4,2
Linfopenia	9	37,5
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	3	12,5
Monocitosis	1	4,2
Trombopenia	1	4,2
Trombocitosis	0	0
Pancitopenia	1	4,5
Bilirrubina > 1,2	0	0
GOT > 36	4	18,2
GPT > 41	2	9,1
GGTP > 50	2	9,1
FA > 279	2	9,1
LDH > 460	4	18,2
Hipoproteinemia	3	15
Hipoalbuminemia	11	55

Tabla 30. Muestras diagnósticas en la tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por el VIH.

Muestra	Nº	%
Espuito	19	79,2
Biopsia adenopatía	2	8,3
LCR	1	4,2

LCR: líquido cefalorraquídeo

Tabla 31. Pautas de tratamiento utilizadas en la TB pulmonar en pacientes con infección por el VIH.

Pauta	Nº	%
9HR2ZE	9	37,5
9HR2Z	8	33,3
6HR2Z	3	12,5
6HR2ZS	2	8,3
6HR2ZE	1	4,2
Otras	1	4,2

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina..

Tabla 32. Aspectos comparativos de la tuberculosis miliar en pacientes con y sin infección por el VIH.

Variables	VIH (+) n=15 n° (%)	VIH (-) n=15 n° (%)	P
Sexo varón	13 (86,7)	8 (53,3)	NS
Media de edad	30,8 ±6,1	49,9 ±20,2	< 0.05
Ingresados	15 (100)	15 (100)	NS
Antecedentes			
Tuberculosis	6 (46,1)	0 (0)	< 0.05
ADVP	14 (93,3)	0 (0)	< 0,001
BCG	1 (9,1)	0 (0)	NS
Contacto TBP	5 (38,5)	3 (21,4)	NS
Síntomas			
Fiebre	12 (80)	12 (80)	NS
Astenia	14 (93,3)	9 (60)	< 0,05
Pérdida de peso	13 (86,7)	8 (53,3)	0,53
Exploración física			
Hepatomegalia	7 (45,7)	3 (20)	NS
Esplenomegalia	4 (26,7)	1 (6,7)	NS
Adenopatías	8 (53,3)	0 (0)	< 0.05
Mantoux negativo	6 (66,7)	9 (60)	NS
Rx torax			
Miliar	6 (66,7)	13 (92,8)	< 0,05
Normal de inicio	4 (26,7)	1 (7,1)	NS
Analítica			
Anemia	14 (93,3)	8 (61,5)	< 0,05
Leucocitosis	0 (0)	4 (28,6)	< 0,05
Leucopenia	10 (66,7)	2 (14,3)	< 0,05
Linfopenia	13 (86,7)	3 (21,4)	< 0,05
Monocitopenia	9 (50)	1 (7,1)	< 0,05
Diagnóstico empírico	0 (0)	4 (26,7)	NS
Tratamiento			
Pauta 6HR2Z/E/S	1 (7,1)	11 (73,3)	< 0,001
Pauta 9HR2Z/E	13 (92,9)	4 (26,7)	< 0,001
No cumplimiento	6 (46,1)	0 (0)	< 0,05
Muerte por TB	2 (14,3)	1 (0)	NS
Fracaso terapéutico	1 (7,1)	0 (0)	NS
Recaída	1 (7,1)	0 (0)	NS

NS: no significativo.

Tabla 33. Síntomas en la tuberculosis miliar en pacientes con infección por el VIH.

Síntomas	Nº	%
Astenia	14	93,3
Anorexia	13	86,7
Pérdida de peso	13	86,7
Fiebre	12	80
Sudoración nocturna	10	73,3
Tos	10	66,7
Expectoración	8	53,3
Diarrea	4	26,7
Disnea	3	20
Dolor abdominal	3	20
Cefalea	2	13,3
Dolor pleurítico	2	13,3
Bultoma	2	13,3
Otros	3	20

Tabla 34. Hallazgos analíticos en la tuberculosis miliar en pacientes con infección por el VIH.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	8	100
Anemia	14	93,3
Leucopenia	10	66,7
Leucocitosis	0	0
Neutropenia	4	25
Neutrofilia	0	0
Linfopenia	13	86,7
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	8	50
Monocitosis	0	0
Trombopenia	6	37,5
Trombocitosis	0	0
Pancitopenia	5	31,2
Bilirrubina > 1,2	3	20
GOT > 36	11	68,7
GPT > 41	4	25
GGTP > 50	8	50
FA > 279	9	56,2
LDH > 460	10	62,5
Hipoproteinemia	8	50
Hipoalbuminemia	13	92,9
Leucocituria	3	30
Microhematuria	1	10

Tabla 35. Muestras diagnósticas en la tuberculosis miliar en pacientes con infección por el VIH.

Muestra	Nº	%
Espuito	8	53,3
Orina	3	20
BAS	2	13,3
Biopsia adenopatía	1	6,7
Biopsia M.ósea	1	6,7

BAS: broncoaspirado

Tabla 36. Pautas de tratamiento utilizadas en la TB miliar en pacientes con infección por el VIH*.

Pauta	Nº	%
9HR2ZE	7	50
9HR2Z	6	42,9
6HR2Z	1	7,1

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol.

*Un caso falleció antes de iniciar tratamiento.

Tabla 37. Aspectos comparativos de la tuberculosis ganglionar en pacientes con y sin infección por el VIH.

Variables	VIH (+) n=12 n° (%)	VIH (-)n=49 n°(%)	P
Sexo varón	9 (75)	10 (20,4)	< 0,001
Media de edad	27,5 ±6,2	50,2 ±21,1	< 0.001
Antecedentes			
ADVP	10 (83,3)	0 (0)	< 0,001
Etilismo	3 (25)	0 (0)	< 0,05
Tabaquismo	9 (75)	12 (24,5)	< 0,05
BCG	5 (41,7)	4 (8,3)	< 0,05
Síntomas			
Fiebre	8 (66,7)	4 (8,2)	< 0,001
Bultoma	7 (58,3)	46 (93,9)	< 0,05
Astenia	9 (75)	13 (26,5)	< 0,05
Anorexia	8 (66,7)	10 (20,4)	< 0,05
Pérdida de peso	7 (58,3)	5 (10,2)	< 0,001
Tos	7 (58,3)	6 (12,2)	0,05
Exploración física			
Hepatomegalia	5 (41,7)	0 (0)	< 0,001
Esplenomegalia	2 (16,7)	0 (0)	< 0,05
Adenopatías	10 (83,3)	45 (91,8)	NS
Loc. cervical-supraclavic	7 (58,3)	49 (94,2)	< 0,001
Mantoux negativo	3 (42,8)	2 (5,5)	< 0,05
Rx torax			
Normal	7 (58,3)	36 (73,5)	NS
Analítica			
Anemia	11 (100)	10 (23,2)	< 0,001
Leucopenia	4 (33,3)	5 (11,1)	NS
Linfopenia	3 (25)	3 (6,7)	NS
Diagnóstico empírico	2 (16,7)	2 (4,1)	NS
Variables			
	VIH (+) n=12 n° (%)	VIH (-) n=49 n° (%)	P
Tratamiento			
Pauta 6HR2Z/E/S	2 (16,7)	43 (87,7)	< 0,001
Pauta 9HR2Z/E	9 (75)	5 (10,2)	< 0,001
No cumplimiento	5 (41,7)	2 (4,1)	< 0,05
Muerte por TB	0 (0)	0 (0)	NS
Fracaso terapéutico	3 (25)	0 (0)	< 0,05
Recaída	1 (8,3)	1 (2)	NS

NS: no significativo.

Tabla 38. Síntomas en la tuberculosis ganglionar en pacientes con infección por el VIH.

Síntomas	Nº	%
Astenia	9	75
Anorexia	8	66,7
Fiebre	8	66,7
Bultoma	7	58,3
Pérdida de peso	7	58,3
Sudoración nocturna	7	58,3
Tos	7	58,3
Disnea	4	33,3
Expectoración	3	25
Cefalea	2	16,7
Dolor pleurítico	2	16,7
Otros	4	33,3

Tabla 39. Localización de la adenitis tuberculosa en pacientes con infección por el VIH.

Localización	Nº	%
Laterocervical derecha	2	14,3
Laterocervical izquierda	4	28,6
Supraclavicular izquierda	1	7,1
Mediastínica	1	7,1
Retroperitoneal	3	21,4
Axilar derecha	2	14,3
Axilar izquierda	1	7,1

Tabla 40. Hallazgos analíticos en la tuberculosis ganglionar en pacientes con infección por el VIH.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	9	100
Anemia	11	100
Leucopenia	4	33,3
Leucocitosis	1	8,3
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	0	0
Linfopenia	3	25
Linfocitosis	1	8,3
Monocitopenia	1	8,3
Monocitosis	1	8,3
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	1	8,3
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	0	0
GOT > 36	4	33,3
GPT > 41	1	8,3
GGTP > 50	0	0
FA > 279	2	16,7
LDH > 460	4	33,3
Hipoproteinemia	0	0
Hipoalbuminemia	4	36,4

Tabla 41. Muestras diagnósticas en la tuberculosis ganglionar en pacientes con infección por el VIH.

Muestra	Nº	%
Biopsia adenopatía	5	41,7
Espuito	3	25
Punción aspirativa	1	8,3
Cultivo fístula cutánea	1	8,3

Tabla 42. Pautas de tratamiento utilizadas en la TB ganglionar en pacientes con infección por el VIH.

Pauta	Nº	%
9HR2Z	7	58,3
9HR2ZE	2	16,7
6HR2Z	1	8,3
6HR2ZE	1	8,3
Otras	1	8,3

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol.

Tabla 43. Hallazgos del LCR en los casos de meningitis tuberculosa en pacientes con infección por el VIH.

Caso	Sexo	Proteínas	Glucosa	Células	%MN	ADA	LW
1	Mujer	380	13	660	95	23	-
2	Hombre	360	20	81	65		+

%MN: porcentaje de células mononucleares; ADA: enzima adenosin desaminasa; LW: cultivo en medio Löwenstein.

Tabla 44. Localización de la tuberculosis en los pacientes sin infección por el VIH.

Localización	Nº	%
Pulmonar	301	60,6
Miliar	15	3
Ganglionar	49	9,8
Genitourinaria	6	3
Meníngea	17	3,4
Pleural	123	24,7
Óseo-articular	11	2,2
Cutánea	11	2,2
Gastrointestinal	5	1
Peritoneal	5	1

Tabla 45. Síntomas en la tuberculosis pulmonar.

Síntomas	Nº	%
Tos	263	87,4
Expectoración	202	67,1
Astenia	201	66,8
Sudoración nocturna	198	65,8
Anorexia	184	61,1
Pérdida de peso	165	54,8
Dolor pleurítico	152	50,5
Fiebre	109	36,1
Disnea	85	28,2
Hemoptisis	71	23,6
Otros	48	15,9

Tabla 46. Localización de la tuberculosis pulmonar.

Localización	Nº	%
LSD	185	44,1
LSI	154	36,7
LII	44	10,5
LID	29	6,9
LM	4	0,9
Língula	3	0,7

LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo;

LID: lóbulo inferior derecho; LM: lóbulo medio.

Tabla 47. Formas radiológicas en la TB pulmonar.

Patrón radiológico	Nº	%
Cavitación	122	50,8
Derrame pleural	34	14,2
Fibrosis en vértices	33	13,8
Diseminación broncógena	24	10
Adenopatía hiliar	19	7,9
Consolidación lobar	6	2,5
Miliar	2	0,8
Nódulo solitario	1	0,4

Tabla 48. Hallazgos analíticos en la TB pulmonar.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	153	92,7
Anemia	162	58,1
Leucopenia	12	4,1
Leucocitosis	68	23,3
Neutropenia	5	1,7
Neutrofilia	63	21,6
Linfopenia	37	12,7
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	7	2,4
Monocitosis	37	12,7
Trombopenia	2	0,7
Trombocitosis	87	29,8
Pancitopenia	1	0,3
Bilirrubina > 1,2	6	0,02
GOT > 36	27	9,2
GPT > 41	33	11,3
GGTP > 50	45	15,4
FA > 279	41	14
LDH > 460	15	5,1
Hipoproteinemia	68	25,5
Hipoalbuminemia	77	30,1

Tabla 49. Muestras diagnósticas en la TB pulmonar.

Muestra	Nº	%
Espuito	225	74,7
BAS	13	4,3
Líquido pleural	9	3
Biopsia pleural	5	1,7
BAL	2	0,7
Biopsia bronquial	2	0,7
Aspirado gástrico	2	0,7
Biopsia adenopatía	1	0,3
Biopsia de laringe	1	0,3
LCR	1	0,3

BAS: broncoaspirado; BAL: lavado broncoalveolar;
 LCR: líquido cefalorraquídeo

Tabla 50. Pautas de tratamiento utilizadas en la tuberculosis pulmonar*.

Pauta	Nº	%
6HR2Z	234	77,7
6HR2ZE	27	9
6HR	12	4
9HR2E	9	3
9HR2Z	8	2,7
9HR2ZE	3	1
9HR	3	1
Otras	4	1,3

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol.

*Un caso falleció antes de iniciar tratamiento.

Tabla 51. Síntomas en la tuberculosis miliar.

Síntomas	Nº	%
Fiebre	12	80
Tos	11	73,3
Sudoración nocturna	10	66,7
Astenia	9	60
Anorexia	9	60
Pérdida de peso	8	53,3
Disnea	6	40
Expectoración	4	26,7
Dolor pleurítico	4	26,7
Hemoptisis	2	13,3
Otros	6	40

Tabla 52. Hallazgos analíticos en la tuberculosis miliar.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	8	88,9
Anemia	8	61,5
Leucopenia	2	14,3
Leucocitosis	4	28,6
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	3	21,4
Linfopenia	3	21,4
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	1	7,1
Monocitosis	1	7,1
Trombopenia	2	14,3
Trombocitosis	1	7,1
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	3	25
GOT > 36	3	21,4
GPT > 41	1	7,1
GGTP > 50	4	28,6
FA > 279	3	25
LDH > 460	3	27,3
Hipoproteinemia	7	53,8
Hipoalbuminemia	6	46,1

Tabla 53. Muestras diagnósticas en la TB miliar.

Muestra	Nº	%
Espuito	5	33,3
BAS	1	6,7
BAL	1	6,7
Líquido pleural	1	6,7
LCR	1	6,7
Biopsia bronquial	1	6,7
Médula ósea	1	6,7

BAS: broncoaspirado, BAL: lavado broncoalveolar, LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla 54. Pautas de tratamiento utilizadas en la tuberculosis miliar.

Pauta	Nº	%
6HR2Z	10	66,7
6HR2ZE	1	6,7
9HR2ZE	2	13,3
9HR2E	1	6,7
9HR2Z	1	6,7

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol.

Tabla 55. Síntomas en la tuberculosis ganglionar.

Síntomas	Nº	%
Bultoma	46	93,9
Astenia	13	26,5
Anorexia	10	20,4
Sudoración nocturna	10	20,4
Tos	6	12,2
Pérdida de peso	5	10,2
Fiebre	4	8,2
Expectoración	3	6,1
Eritema nodoso	3	6,1
Dolor pleurítico	2	4,1
Otros	3	6,1

Tabla 56. Hallazgos analíticos en la TB ganglionar.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	25	78,1
Anemia	10	23,2
Leucopenia	5	11,1
Leucocitosis	2	4,4
Neutropenia	2	4,4
Neutrofilia	2	4,4
Linfopenia	3	6,7
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	2	4,4
Monocitosis	0	0
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	2	4,4
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	0	0
GOT > 36	1	2,6
GPT > 41	3	7,9
GGTP > 50	4	10,5
FA > 279	4	12
LDH > 460	2	6,7
Hipoproteinemia	5	15
Hipoalbuminemia	3	9,4

Tabla 57. Localización de la adenitis tuberculosa.

Localización	Nº	%
Laterocervical derecha	19	36,5
Laterocervical izquierda	15	28,8
Supraclavicular derecha	8	15,4
Supraclavicular izquierda	7	13,5
Mediastínica	1	1,9
Subauricular	1	1,9
Submandibular	1	1,9

Tabla 58. Muestras diagnósticas en la TB ganglionar.

Muestra	Nº	%
Biopsia adenopatía	40	81,6
Punción aspirativa	6	12,2
Cultivo del trayecto fistuloso	1	2

Tabla 59. Pautas de tratamiento utilizadas en la tuberculosis ganglionar.

Pauta	Nº	%
6HR2Z	42	85,7
9HR2E	4	8,2
6HR2ZE	1	2
9HR2Z	1	2
12RE2Z	1	2

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol.

Tabla 60. Síntomas en la tuberculosis genitourinaria.

Síntomas	Nº	%
Metrorragia	4	66,7
Esterilidad	3	50
Sudoración nocturna	3	50
Astenia	2	33,3
Dolor abdominal	1	16,7
Anorexia	1	16,7
Fiebre	1	16,7
Vómitos	1	16,7
Cefalea	1	16,7

Tabla 61. Hallazgos analíticos en la TB genito-urinaria.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	3	75
Anemia	3	50
Leucopenia	0	0
Leucocitosis	0	0
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	0	0
Linfopenia	0	0
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	0	0
Monocitosis	1	16,7
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	1	16,7
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	0	0
GOT > 36	1	16,7
GPT > 41	2	33,3
GGTP > 50	0	0
FA > 279	1	16,7
LDH > 460	0	0
Hipoproteinemia	0	0
Hipoalbuminemia	0	0
Leucocituria	2	50
Microhematuria	2	50

Tabla 62. Síntomas en la tuberculosis meníngea.

Síntomas	Nº	%
Cefalea	16	94,1
Astenia	13	76,5
Vómitos	11	64,7
Fiebre	10	58,8
Anorexia	10	58,8
Sudoración nocturna	9	52,9
Pérdida de peso	9	52,9
Tos	6	35,3
Desorientación	5	29,4
Disminución de consciencia	3	17,6
Expectoración	3	17,6
Dolor pleurítico	2	11,8
Otros	5	29,4

Tabla 63. Hallazgos analíticos en la TB meníngea.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	9	90
Anemia	9	75
Leucopenia	0	0
Leucocitosis	6	35,3
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	5	29,4
Linfopenia	8	47,1
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	1	5,9
Monocitosis	0	0
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	4	23,5
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	0	0
GOT > 36	3	18,7
GPT > 41	3	18,7
GGTP > 50	1	6,2
FA > 279	3	18,7
LDH > 460	4	28,6
Hipoproteinemia	6	37,5
Hipoalbuminemia	3	20

Tabla 64. Hallazgos del LCR en la meningitis tuberculosa.

Prueba analítica	Media \pm DS	Intervalo
Proteínas	130,2 \pm 84,1	48-360
Glucosa	41,7 \pm 15,9	13-76
Células	264,1 \pm 233,5	8-750
Porcentaje mononuclear	84,9 \pm 16,6	45-100
ADA	6,1 \pm 4,2	2-17

ADA: enzima adenosin desaminasa.

Tabla 65. Descripción de los hallazgos del LCR en todos los casos.

Caso	Proteínas	Glucosa	Células	% MN	ADA	LW
1	80	40	256	93	2	+
2	160	45	225	97	5,6	+
3	48	39	190	95	2	+
4	140	13	730	76	8	-
5	88	50	750	90	17	+
6	109	25	240	90	3	-
7	360	46	82	50		+
8	230	54	560	83	5,8	+
9	92	61	492	100	4,8	-
10	62	41	8	100		+
11*						
12	112	76	178	98	5,6	
13	289	20	83	92	6,5	+
14	119	26	100	90	7	-
15	73	41	590	97	4,3	-
16	74	45	75	85	11	-
17	103	42	46	95		+

*Diagnóstico clínico y por los hallazgos del TAC craneal, falleció a las horas de ingreso sin haber realizado estudio del LCR.

%MN: porcentaje de células mononucleares; ADA: enzima adenosin desaminasa; LW: cultivo en medio Löwenstein.

Tabla 66. Síntomas en la pleuritis tuberculosa.

Síntomas	Nº	%
Dolor pleurítico	102	82,9
Astenia	86	69,9
Fiebre	83	67,5
Tos	82	66,7
Anorexia	78	63,4
Sudoración nocturna	77	62,6
Pérdida de peso	52	42,3
Disnea	47	38,2
Expectoración	23	18,7
Otros	9	7,3

Tabla 67. Hallazgos analíticos en la TB pleural.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	65	97
Anemia	61	50
Leucopenia	8	6,6
Leucocitosis	10	8,2
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	10	8,2
Linfopenia	27	22,1
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	3	2,5
Monocitosis	4	3,3
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	38	31,1
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	5	4,3
GOT > 36	13	11
GPT > 41	22	18,6
GGTP > 50	18	15,5
FA > 279	20	17,2
LDH > 460	8	7,2
Hipoproteinemia	41	36
Hipoalbuminemia	29	26,4

Tabla 68. Muestras diagnósticas en la TB pleural.

Muestra	Nº	%
Espuito	16	13
BAS	2	1,6
Líquido pleural	39	31,7
Biopsia pleural	35	28,5

BAS: broncoaspirado.

Tabla 69. Características del líquido pleural en la pleuritis tuberculosa.

Prueba analítica	Media \pm DS	Intervalo
Proteínas	5,2 \pm 0,7	2,4-8,2
Glucosa	74,9 \pm 30,7	4-217
Células	3.777 \pm 4.766	110-43.000
Porcentaje mononuclear	77,9 \pm 17,5	30-100
LDH	1.105 \pm 747,5	230-5.196
Ph	7,3 \pm 0,1	7,02-7,5
ADA	37,5 \pm 13,5	3-75

ADA: enzima adenosin desaminasa.

Tabla 70. Pautas de tratamiento utilizadas en la tuberculosis pleural.

Pauta	Nº	%
6HR2Z	76	61,8
6HR2ZE	5	4,1
6HR	33	26,8
9HR2E	3	2,4
9HR2Z	1	0,8
9HR2ZE	1	0,8
9HR	4	3,3

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol.

Tabla 71. Síntomas en la tuberculosis óseo-articular.

Síntomas	Nº	%
Dolor óseo-articular	8	72,7
Astenia	4	36,4
Pérdida de peso	4	36,4
Anorexia	3	27,3
Bultoma	2	18,2
Tos	2	18,2
Sudoración nocturna	2	18,2
Expectoración	2	18,2
Hemoptisis	2	18,2
Fiebre	1	9,1
Fístula cutánea	1	9,1
Mioclonias	1	9,1
Otros	3	27,3

Tabla 72. Hallazgos analíticos en la TB óseo-articular.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	7	87,5
Anemia	3	33,3
Leucopenia	0	0
Leucocitosis	0	0
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	0	0
Linfopenia	0	0
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	1	11,1
Monocitosis	0	0
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	2	22,2
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	0	0
GOT > 36	2	22,2
GPT > 41	1	11,1
GGTP > 50	1	11,1
FA > 279	2	25
LDH > 460	1	11,1
Hipoproteinemia	2	22,2
Hipoalbuminemia	2	28,6

Tabla 73. Muestras diagnósticas en la TB óseo-articular.

Muestra	Nº	%
Espuito	3	27,3
Líquido articular	2	18,2
Biopsia sinovial	2	18,2
Aspirado gástrico	1	9,1
Cultivo de fístula cutánea	1	9,1
Otros	1	9,1

Tabla 74. Pautas de tratamiento utilizadas en la tuberculosis óseo-articular.

Pauta	Nº	%
9HR2Z	5	45,5
6HR2Z	4	36,4
9HR2E	1	9,1
9HR	1	9,1

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol.

Tabla 75. Síntomas en la tuberculosis cutánea.

Síntomas	Nº	%
Nódulos rojos-dolorosos	7	63,6
Bultoma partes blandas	5	45,5
Astenia	2	18,2
Tos	2	18,2
Expectoración	2	18,2
Anorexia	1	9,1
Sudoración nocturna	1	9,1
Pérdida de peso	1	9,1
Artralgias	1	9,1

Tabla 76. Hallazgos analíticos en la TB cutánea.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	9	90
Anemia	1	9,1
Leucopenia	2	18,2
Leucocitosis	1	9,1
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	1	9,1
Linfopenia	0	0
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	0	0
Monocitosis	0	0
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	1	9,1
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	0	0
GOT > 36	0	0
GPT > 41	1	9,1
GGTP > 50	1	9,1
FA > 279	2	20
LDH > 460	0	0
Hipoproteinemia	0	0
Hipoalbuminemia	1	10

Tabla 77. Pautas de tratamiento utilizadas en la tuberculosis cutánea.

Pauta	Nº	%
6HR2Z	6	54,5
6HR	3	27,3
6-12H	2	18,2

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

Tabla 78. Síntomas en la tuberculosis gastrointestinal.

Síntomas	Nº	%
Dolor abdominal	5	100
Pérdida de peso	4	80
Sudoración nocturna	3	60
Astenia	3	60
Fiebre	3	60
Diarrea	3	60
Anorexia	2	40
Vómitos	1	20
Tos	1	20

Tabla 79. Hallazgos analíticos en la TB gastrointestinal.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	1	100
Anemia	3	75
Leucopenia	0	0
Leucocitosis	2	50
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	1	25
Linfopenia	0	0
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	0	0
Monocitosis	0	0
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	1	25
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	1	33,3
GOT > 36	0	0
GPT > 41	0	0
GGTP > 50	1	25
FA > 279	1	33,3
LDH > 460	1	25
Hipoproteinemia	1	25
Hipoalbuminemia	0	0

Tabla 80. Síntomas en la tuberculosis peritoneal.

Síntomas	Nº	%
Dolor abdominal	4	80
Pérdida de peso	4	80
Astenia	4	80
Anorexia	3	60
Fiebre	3	60
Sudoración nocturna	2	40
Tos	2	40
Dolor pleurítico	2	40
Estreñimiento	1	20
Vómitos	1	20

Tabla 81. Hallazgos analíticos en la TB peritoneal.

Prueba analítica	Nº	%
VSG > 10	5	100
Anemia	5	100
Leucopenia	1	20
Leucocitosis	0	0
Neutropenia	0	0
Neutrofilia	0	0
Linfopenia	1	20
Linfocitosis	0	0
Monocitopenia	0	0
Monocitosis	1	20
Trombopenia	0	0
Trombocitosis	3	60
Pancitopenia	0	0
Bilirrubina > 1,2	0	0
GOT > 36	0	0
GPT > 41	0	0
GGTP > 50	1	20
FA > 279	1	20
LDH > 460	0	0
Hipoproteinemia	2	40
Hipoalbuminemia	1	20

Tabla 82. Asociación univariante entre la negatividad de la reacción de Mantoux y diferentes variables.

VARIABLES	Nº	OR	95%IC	p
ADVP	461	2,74	1,2-6,1	< 0,009
Etilismo	460	1,71	0,99-2,92	0,047
Forma Miliar	461	6,8	2,8-16,4	0,001
VIH	461	4,9	2,2-10,9	< 0,001

Tabla 83. Valores de la media de diferentes variables según el resultado de la reacción de Mantoux.

Variables	Mantoux positivo		Mantoux negativo		p
	Nº	X ±Dt	Nº	X ±Dt	
Albúmina	295	3,81 ±0,56	100	3,52 ± 0,6	< 0,001
Edad	351	33,3 ±17,6	110	38,6 ± 20,5	0,02
Linfocitos	335	1657,2 ±712,4	109	1277,1 ±683,7	< 0,001

Tabla 84. Análisis de regresión logística utilizandocomo variable dependiente el resultado de la reacción de Mantoux.

Variabales	OR	IC95%
Albúmina	1,04	0,99-1,09
Edad	0,99	0,98-1,001
Linfocitos	1,0006	1,0002-1,001
Forma miliar	3,24	1,1-9,4
VIH	3,05	1,13-8,25

Tabla 85. Pautas de tratamiento utilizadas*.

Pautas	Nº	(%)
6HR2Z	368	(67,6)
6HR	45	(8,3)
6HR2ZE	35	(6,4)
9HR2Z	35	(6,4)
9HR2ZE	23	(4,2)
9HR2E	19	(3,5)
9HR	7	(1,3)
6HR2ZS	3	(0,6)
Otras	9	(1,6)

H: isoniazida, R: rifampicina, Z:pirazinamida,S:estreptomicina, E: etambutol.

* Un caso falleció antes de iniciar tratamiento.

Tabla 86. Efectos adversos del tratamiento.

Tipo de efecto	Nº	(%)
Ninguno	407	(74,6)
Rash-prurito	51	(9,3)
Intolerancia digestiva	40	(7,3)
Artralgias	11	(2)
Acné	9	(1,6)
Polineuropatía	6	(1,1)
Fiebre	6	(1,1)
Bursitis escapulohumeral	5	(0,9)
Caída del cabello	4	(0,7)
Ictericia	3	(0,5)
Hiperpigmentación	1	(0,2)
Ezcema	1	(0,2)
Anemia hemolítica	1	(0,2)
Alucinaciones olfativas	1	(0,2)
Vértigo	1	(0,2)

Tabla 87. Análisis multivariante de las covariables asociadas con la aparición de rash cutáneo.

Covariables	OR	IC95%
Sexo varón	0,58	0,3-1,1
Edad	1,01	0,9-1,03
Etilismo	0,44	0,15-1,3
Pauta de 6 meses con Z	2,44	1,03-5,7
Loc. cutánea	5,58	1,4-22,2
Loc. ganglionar	1,65	0,7-3,7
Loc. pleural	0,28	0,1-0,8

Tabla 88. Análisis multivariante de las covariables asociadas con la aparición de intolerancia digestiva.

Covariables	OR	IC95%
Sexo varón	0,36	0,2-0,8
Edad	0,99	0,98-1,01
Etilismo	0,94	0,3-2,7
Pauta de 6 meses con Z	3,17	1,04-9,6
VIH	0,62	0,07-5,3
Antec. patología gástrica	0,01	0-6,4

Tabla 89. Hepatotoxicidad por el tratamiento.

Pruebas hepáticas	Nº	(%)
Cualquier alteración	120	24
Transaminasas > 2 veces valor normal	40	8
Transaminasas > 3 veces valor normal	17	3,4
Transaminasas > 4 veces valor normal	9	1,8
Transaminasas > 5 veces valor normal	16	3,2
Transaminasas > 7 veces valor normal	10	2
Hepatitis sintomática	14	2,8
Aumento de bilirrubina	4	0,8
Colostasis sin aumento de bilirrubina	10	2

Tabla 90. Análisis univariante de las variables asociadas a hepatotoxicidad por el tratamiento (n=54).

Variables	Nº (%)	OR	IC 95%	p
Sexo varón	31 (57,4)	0,87	0,5-1,5	0,63
ADVP	11 (20,4)	2,89	1,38-6,04	0,003
Diabetes	5 (9,3)	2,69	0,96-7,55	0,52
Etilismo	11 (20,4)	1,10	0,55-2,22	0,78
Loc. miliar	7 (12,9)	2,9	1,2-7,1	0,015
Presentación con Fiebre	35 (64,8)	2,52	1,36-4,67	0,003
Pauta sin Z	6 (11,1)	0,77	0,32-1,86	0,55
Pauta 6 meses con Z	35 (64,8)	0,62	0,34-1,12	0,11
Pauta 9 meses con Z	12 (22,2)	2,77	1,36-5,63	0,003
VIH	11 (20,4)	3,06	1,46-6,4	0,002

Tabla 91. Análisis de regresión logística utilizando como variable dependiente la hepatotoxicidad por el tratamiento.

Variab les	OR	IC95%
Sexo varón	0,67	0,4-1,25
Edad	0,97	0,95-0,98
ADVP	2,3	0,3-15,7
Loc. miliar	1,16	0,4-3,3
Presentación con fiebre	2,68	1,4-5,2
Pauta de 9 meses con Z	1,8	0,58-5,7
VIH	1,1	0,13-9,1

Tabla 92. Motivos que llevaron a modificar la pauta terapéutica y drogas suspendidas.

Motivo	H	R	Z	E	S
Hepatitis	5	3	3		
Ictericia	1		1		
Alergia		1	1		
Intolerancia digestiva		1	3		
Fiebre		2			
Anemia hemolítica		1			
Colostasis		1			
Insuficiencia renal					1
Toxicidad ocular				1	

H: isoniazida, R: rifampicina, Z: Pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomina.

Tabla 93. Análisis univariante de los factores asociados al no cumplimiento del tratamiento (n=46).

Variables	n° (%)	OR	IC95%	p
Sexo varón	32 (69,6)	1,57	0,82-3,02	0,17
E. civil separado	6 (13,1)	5,16	1,9-14,2	0,0004
Desempleo	23 (50)	7,4	3,9-13,9	0,0000
Antecedente de TB	19 (41,3)	5,93	3,07-11,4	0,0000
Etilismo	22 (47,8)	5,2	2,74-9,81	0,0000
ADVP	25 (54,4)	23,4	11,5-47,5	0,0000
VIH	23 (50)	20,05	10,1-41,9	0,0000
Tabaquismo	31 (67,4)	3,76	1,92-7,4	0,0000
Pauta de 9 meses	18 (39,1)	7,51	3,82-14,8	0,0000
Loca. miliar	6 (13,1)	3,22	1,2-8,4	0,02
Loca. ganglionar	7 (15,2)	1,46	0,6-3,47	0,4
Edad				0,9
Efectos adversos	15 (32,6)	1,52	0,79-2,9	0,21

Tabla 94. Análisis de regresión logística de las variables asociadas con el no cumplimiento del tratamiento.

VARIABLES	OR	IC95%
Sexo varón	0,77	0,3-2,03
E. civil separado	2,05	0,6-7,4
Desempleo	1,2	0,45-3,2
Antecedente de TB	2,39	0,96-5,9
Etilismo	7,32	2,5-21,2
ADVP	8,06	1,2-52,4
VIH	4,25	0,5-36,7
Tabaquismo	0,67	0,26-1,7
Pauta de 9 meses	0,59	0,14-2,5
Edad	1,02	0,99-1,06
Efectos adversos	3,03	1,3-7,04

Tabla 95. Análisis univariante de los factores asociados a la mortalidad por la tuberculosis (n=15).

VARIABLES	nº (%)	OR	IC95%	P
Sexo varón	14 (93,3)	9,55	1,25-73,2	0,008
Edad				0,0001
Días de clínica				NS
ADVP	4 (26,7)	3,74	1,14-12,2	0,04
VIH	4 (26,7)	4,01	1,23-13,1	0,03
Loc. miliar	3 (20)	4,66	1,2-17,5	0,04
Loc. meníngea	3 (20)	8,03	2,06-31,3	0,013
Diabetes	4 (26,7)	9,78	2,85-33,5	0,002
Neoplasia	5 (33,3)	37,4	10,1-138,1	0,0000
No cumplimiento del trato.	1 (6,7)	0,98	0,12-7,74	0,98

Tabla 96. Análisis de regresión logística de las variables asociadas a la mortalidad por la tuberculosis.

VARIABLES	OR	IC95%
Sexo varón	26,8	0,9-834,9
Edad	0,94	0,9-0,99
Días de clínica	1,01	0,99-1,03
ADVP	2,9	0,01-1094,5
VIH	4,49	0,01-1571,8
Loc. miliar	1,41	0,12-15,9
Loc. meníngea	19,86	2,7-145,5
Diabetes	11,56	1,9-69,4
Neoplasia	8,07	0,9-69,1
No cumplimiento de trato.	1,18	0,1-15,5

V. Discusión

La tasa de 65,6 por cien mil habitantes calculada con nuestros datos es alta, y con toda seguridad es inferior a la real, dado que algunos casos de tuberculosis pueden haber sido diagnosticados en otros centros o consultas privadas.

Es una tasa superior a las de tuberculosis respiratoria notificadas para España (7) (23,1 por cien mil) y para Galicia (43) (31 por cien mil) en 1991.

Es muy superior a la de otros países desarrollados (4,7), a las estimaciones de 60 por cien mil formuladas por Vidal para España en 1984 (33) y a la tasa de Barcelona en 1995 (54,2 por cien mil) (38). Está próxima a la encontrada por Caminero et al. (25) en el hacinado puerto de Las Palmas en 1988 (71,15 por cien mil), y es similar a la del área sanitaria de Álava (31) (69,4 por cien mil) y a la tasa de 65,7 por cien mil de Barcelona en 1992 (37).

El aumento de incidencia en los años 1992 y 1993 creemos que puede deberse a un mejor diagnóstico de la enfermedad desde la puesta en marcha de una consulta monográfica de tuberculosis a finales del año 1991; pero las fluctuaciones en la edad media de los pacientes y en las tasas de bacilíferos hacen presuponer que existió un aumento real de la enfermedad hasta el año 1993.

Es posible que a partir de este año se esté iniciando un descenso de la incidencia, como ocurre en otros países y ciudades, desde la puesta en marcha de medidas de prevención y control eficaces (4,38).

Nuestras tasas son similares a las encontradas por Salgueiro et al. en el área sanitaria de Santiago (44), algo superiores a las tasas del área de salud de Cervo (45) (tasa de 56,6 en 1994 y de 51,2 en 1995) y la incidencia del año 1996 está entre las tasas de casos declarados en Orense (49,8 por cien mil) y en La Coruña (88,9 por cien mil) (46).

Nuestra tasa tan alta, a diferencia de otros países, no esta determinada por movimientos inmigratorios ni por la epidemia del VIH (6,16-18,37,38,42,70). Tampoco lo está por la existencia de centros penitenciarios en el área,(15,38) y con toda seguridad obedece a la ausencia de un programa de prevención y control eficaz (14,113).

Nuestra alta incidencia destaca además por la dispersión de la población en el área sanitaria, sin la existencia de núcleos poblacionales importantes.

Como se describe en diversas publicaciones (25,114,115) encontramos diferente incidencia de tuberculosis entre el ambiente urbano y eminentemente rural. Nuestra tasa de incidencia en el entorno rural sigue siendo muy superior a la de 25,89 encontrada por Miret et al. en Cataluña

(114), y a la de 21,25 encontrada por Caminero et al. en Gran Canaria (25).

La distribución por grupos de edad de nuestros casos se corresponde con la alta incidencia de tuberculosis, predominando entre los jóvenes. Es similar a la curva calculada por Styblo para Tanzania (3) y a la curva de las minorías sociales en Estados Unidos (4). Se diferencia de la de otros países desarrollados, donde la mayor incidencia se da en edades más avanzadas (3,4).

Al analizar la distribución por sexo existe un claro predominio de la enfermedad en los varones sobre las mujeres. La relación varón mujer encontrada por nosotros difiere del predominio de mujeres, o no diferencia entre ambos sexos en la primera década de la vida descrito por otros autores (6,25,37,38,115). Esta mayor frecuencia de enfermedad en el varón que en la mujer está recogida en diversas publicaciones (4,32,44,113,115), pero la justificación que se le pretendía dar, de una mayor exposición ocupacional y mayor tabaquismo en los hombres, es probable que no se sostenga hoy en día, y que existan otros factores por definir, que justifiquen además las diferencias en la localización de la enfermedad según el sexo (116).

En nuestro estudio la localización pulmonar, presente en el 65,8% de los casos, se encuentra en un valor intermedio a lo descrito por otros autores (25,32,37,38,44,45,104,117) y es más frecuente en varones al igual que en otras series (104,117,118).

La afectación pleural, que como es bien conocido está ligada a la endemia de tuberculosis de cada país (119), es en nuestra serie mayor al 3,8% descrito en Estados Unidos (120) y al 7,2% encontrado por Caylà et al (37,38).

Las formas miliareas son más frecuentes en pacientes VIH positivos, se presentan en edades más jóvenes que en otros países donde es propia de edades avanzadas (121), y son más frecuentes en el sexo masculino a diferencia de lo referido por otros autores (122,123). Esto estaría determinado por una mayor frecuencia de anticuerpos frente al VIH en los hombres que en mujeres.

Las formas ganglionares son más frecuentes en mujeres como en otras series (124). Lo mismo ocurre en las formas osteoarticulares, al igual que lo descrito por Louw (125) y a diferencia de lo publicado por Janssens et al.(126) y de Mateo et al.(127).

En el 63% de los casos el diagnóstico fue microbiológico, valor intermedio entre el 71,1% de Vidal et al. (128) y al 51% de Caminero et al. (25), siendo el diagnóstico por criterios clínico-radiológicos superior al 12 y 13 por cien señalado respectivamente por estos autores.

La rentabilidad del cultivo de esputo fue superior a la baciloscopia, de modo similar a lo descrito por otros autores (104,128-130) y los resultados fueron inferiores en niños conforme a lo publicado en la literatura (38,131).

En 361 pacientes (36,2% del total) con tuberculosis pulmonar se obtuvo una microscopia directa positiva en esputo. Nuestra tasa de 23,4 pacientes bacilíferos por cien mil personas-año es superior a las de 22,4 y 21,5 de Barcelona en 1992 y 1995 (37,38), a la de 13,56 y 15 en Gran Canaria en 1988 y 1992 (25,41), e inferior a las comunicadas por Salgueiro et al.(44) en el área sanitaria de Santiago (59,18 por cien mil en 1991 y 46,9 en 1994).

La tasa de 22,2 por cien mil correspondiente a 1996 está entre los valores de casos declarados en Pontevedra (19,5 por cien mil) y en La Coruña (36,7 por cien mil) (46). Como en otras series la tasa de bacilíferos ha disminuido ligeramente durante los tres últimos años del estudio (38).

Es de destacar que el 55,4% de los pacientes bacilíferos presentaban un período sintomático previo al diagnóstico no inferior a un mes.

Este retraso diagnóstico ha sido reseñado por otros autores (25,88,118,132), y refleja la poca educación sanitaria del enfermo, la poca concienciación del médico sobre la existencia de la enfermedad y la ausencia de un programa sanitario de detección precoz de los casos (118,132,133).

Esto está contribuyendo sin duda a mantener la endemia tuberculosa, aunque la causa fundamental del problema actual de la tuberculosis en España deriva de la inadecuada quimioterapia efectuada durante los últimos 35 años (36,134).

El 14,2% de los enfermos presentaban antecedente de tuberculosis, similar al 14% referido por Caminero et al. (25), y al 12% de los pacientes con tuberculosis pulmonar en la serie de Prieto et al. (104). La mayor parte de ellos no habían seguido de forma correcta el tratamiento como se desprende del seguimiento clínico en consultas.

El problema de la falta de cumplimiento es especialmente serio dado que son un pequeño número de pacientes reincidentes, y dada la imposibilidad de realizar un tratamiento supervisado por la ausencia de una infraestructura mínima, y la existencia de una normativa legal más ambigua que en otros países (38,135,136).

El antecedente de anticuerpos frente al VIH en nuestros pacientes está en un valor intermedio entre el 24,3% encontrado por Caylà et al. (37,38), el 7,6 descrito por Caminero et al. (25) y los valores de 5,3 de Santiago y 12,8 de Vigo para el año 1996 (46).

La localización de la enfermedad en los pacientes VIH positivos fue pulmonar en el 57,3%, valor inferior al 65,6% descrito por Navarro et al. (74). En el 58,4% existió una localización extrapulmonar (75), siendo la forma miliar y ganglionar las más frecuentes como en las series de Aguirrebengoa et al. (137) y Canueto et al. (88). Es de destacar la escasa afectación pleural en estos pacientes, como en otros estudios (37,76,88), explicable por el mecanismo etiopatogénico del derrame

pleural (119).

La tasa de pacientes con infección por el VIH bacilíferos (1,9 por cien mil personas-año) nos hace pensar que, aunque la pandemia del VIH pudo contribuir a un aumento en el número de casos de tuberculosis en nuestro medio, probablemente no tenga repercusiones epidemiológicas (17,38).

A pesar del consenso internacional sobre el tratamiento de la tuberculosis (106,138) seguimos ingresando a los pacientes para su diagnóstico, con toda seguridad de una forma excesiva (139), no justificada por las condiciones clínicas ni sociales del paciente y con el consiguiente incremento del coste económico de la enfermedad (38,140,141).

Ingresaron el 72,2% de nuestros pacientes, cifra superior al 65% encontrada por Caylà et al. en Barcelona en 1992 y al 59% de 1995 (37,38), cercana al 77% descrita por Caminero et al.(25), e intermedia entre el 22,1% encontrada por la encuesta TIR (113) en Aragón y el 100% en Baleares; valores que parecen reflejar la tendencia a nivel nacional.

El **porcentaje de declaración** de la tuberculosis respiratoria en nuestro hospital ha sido del 50% de los casos, menor al número total de pacientes diagnosticados en el período de estudio.

Este nivel de declaración es extremadamente bajo y dista mucho de los aportados por otros países desarrollados (6,142).

En nuestro país el porcentaje de casos no declarados no es conocido, aunque numerosos autores destacan la existencia de una deficiente declaración a nivel nacional, dada la discordancia entre los datos oficiales disponibles (7) y la estimación de la incidencia de enfermedad a partir del riesgo anual de infección (33-36,143), consumo de fármacos antituberculosos (39) y estudios epidemiológicos (25,31,38).

La situación actual no ha mejorado y en el año 1988 España no aportó ningún dato a la región Europea de la Unión Internacional contra la Tuberculosis (IUATLD) (144).

Es difícil conocer los factores que contribuyen a la deficiente declaración de la enfermedad. Es posible que en algunos casos el médico que sospecha o diagnostica una tuberculosis desconozca que se trata de una enfermedad de declaración obligatoria, o aun con conocimiento de ello, eluda su deber por desinterés en el proceso de declaración, desestimando su importancia (143,145,146).

Otras deficiencias pueden derivarse del propio proceso de la notificación, desde el momento de rellenar el impreso hasta su registro por el Servicio de Epidemiología correspondiente.

En este sentido es de destacar que 41 (4,3%) casos de los que se envió notificación por correo no figuran incluidos en los registros sanitarios.

La tuberculosis de localización pulmonar fue la más declarada, posiblemente por ser la forma más frecuente de enfermedad. Aun así, el 46,3% de los pacientes con baciloscopia positiva en esputo no fueron notificados, lo que supone un importante riesgo de salud pública.

El grado de declaración fue mayor en el grupo de 0 a 10 años de edad, a expensas sobre todo de los casos con diagnóstico clínico (83,3%). Esto unido a las deficitarias declaraciones en otros grupos de edad puede hacer suponer, según los datos oficiales, una mayor incidencia de la que realmente existe en la infancia, de modo similar a lo descrito por March Ayuela (147).

Aunque nuestro estudio no ha analizado exhaustivamente todos los factores que pueden influir en el grado de declaración, ningún otro de los estudiados ha influido en el mismo.

En términos globales, la notificación de la enfermedad mejoró a lo largo de los años, lo que sin duda contribuye al discutido auge actual de la tuberculosis (7,14,16,17,25,29,32-34,38,148).

Aún así, el 36,2% de casos declarados en 1992 dista mucho de la notificación en torno al 60-70% en otros países desarrollados (149,150), y es inferior al porcentaje de declaración estimado para España (45.4%), porcentaje obtenido por una relación entre los 9.007 casos notificados en 1991 (7) y los 19.840 estimados para 1990 (36).

Este aumento en el número de declaraciones en nuestro centro es debido sin duda a la puesta en marcha desde finales de 1991 de una consulta monográfica dedicada al diagnóstico y seguimiento de los pacientes con tuberculosis. El mejor grado de declaración alcanzado en los últimos tres años obedece por otra parte a la puesta en marcha de las Unidades de Tuberculosis desde 1994.

La notificación de la tuberculosis es esencial para conocer la tendencia de la enfermedad, detectar brotes y desarrollar los programas de prevención y control, que deben ir dirigidos a realizar un diagnóstico precoz de los casos, asegurar el cumplimiento de un tratamiento eficaz y estudiar a los contactos (15,20,106,132,138,148,151-153).

Nuestros resultados deben servir para concienciar al personal y autoridades sanitarias de la magnitud del problema, y tratar de mejorar las notificaciones mediante una labor de educación sanitaria así como de mejora en el sistema de declaración, corrigiendo las deficiencias existentes (142,145,154).

En un intento de mejorar las notificaciones pueden ser válidas las sugerencias aportadas por algunos autores como notificación por los farmacéuticos de todos los pacientes a los que se les

prescribe medicación antituberculosa (155), integrar y centralizar el tratamiento de todos los pacientes con tuberculosis en centros o consultas monográficas a cargo de profesionales especializados, especialmente motivados en el tema (infectólogos, neumólogos etc.), lo que aumentaría las notificaciones y aseguraría un manejo óptimo de los pacientes (142,156), centralizar e informatizar las notificaciones (157), desarrollar la actuación de los servicios de medicina preventiva y de los servicios de epidemiología en una búsqueda activa de casos, estudio de contactos y asegurar el cumplimiento de los tratamientos (32,157).

El 88,8% de nuestros pacientes con tuberculosis respiratoria fueron diagnosticados mediante estudio microbiológico y/o anatomopatológico. Por ello, podría ser una medida adecuada ampliar las fuentes de notificación y reconsiderar las declaraciones a partir de los propios laboratorios de todos los resultados bacteriológicos y de biopsia positivos, para cubrir posibles fallos en la notificación clínica (32,150,158). Así se sugirió en el Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España (106) y así se está llevando a cabo en otras ciudades y países con mejores resultados en la cumplimentación de la declaración que en el nuestro (150,151).

El **número de contactos**, infectados y enfermos por cada caso de tuberculosis bacilífera se corresponde con lo encontrado con otros autores (48,49).

Esta cifra estará en función del grado de bacilífero que sea el caso índice y del tiempo de exposición al mismo (47,49-51,53,159-161). Por ello será esencial acortar los tiempos diagnósticos del caso bacilífero para cortar la cadena de transmisión y desarrollar adecuadamente la prevención en los infectados.

Una limitación al estudio de contactos es que no fue posible estudiar los contactos de todos los casos bacilíferos, y que el estudio se limitó a los contactos convivientes y contactos íntimos en espacios cerrados.

De todas formas los contactos estaban distribuidos por toda el área sanitaria, por lo que creemos que los resultados son representativos de la misma. Que los valores encontrados se correspondan con lo publicado nos hace pensar que nuestra incidencia de tuberculosis no está justificada tampoco por situaciones de hacinamiento.

A la hora de valorar el buen **funcionamiento de los programas de prevención y control** de la enfermedad, es de destacar que en el 38,3% de los pacientes con tuberculosis se ha perdido alguna oportunidad de prevención de la enfermedad y de ello se derivan unos costes directos e indirectos considerables.

En el 72,7% de aquellos con oportunidades perdidas no se realizó el test cutáneo con tuberculina a pesar de existir factores de riesgo para desarrollar tuberculosis.

Existió fallo para completar un tratamiento previo en el 15,1% de los casos y ningún profesional sanitario se responsabilizó de realizar un tratamiento supervisado en estos pacientes.

No se indicó quimioprofilaxis a pesar de estar indicada en el 5,8% y no se cumplimentó una quimioprofilaxis indicada en el 6,3%.

El coste directo derivado de la falta de prevención resultó muy elevado por el alto porcentaje de pacientes que fueron ingresados.

Este proceder incrementa considerablemente los costes del tratamiento (3,140,162,163), pero parece ser la tendencia existente de forma bastante generalizada en el país (113).

A los costes directos hay que añadir los costes indirectos que resulta complejo cuantificar (164).

El número de **contactos**, infectados y enfermos estimados por caso bacilífero es similar o algo inferior a lo descrito por otros autores (47,152,165). Pero sin duda lo más complejo de cuantificar económicamente es la morbilidad y mortalidad por la tuberculosis.

Es nuestro estudio destaca una importante pérdida de productividad laboral en aquellos casos con una actividad remunerada.

Es sorprende la prolongación de las bajas laborales por la enfermedad que sin duda obedecen a otros factores, mas que a la propia incapacidad profesional o riesgo de contagio (24). A ello habría que añadir la pérdida de horas lectivas en estudiantes, otros costes intangibles y, sin duda el aspecto más preocupante, el fallecimiento de 8 pacientes.

Esta parte del estudio presenta algunas limitaciones. No se ha podido seguir a todos los pacientes diagnosticados en el área sanitaria pero las características sociodemográficas de la serie hace pensar que los resultados sí son representativos de la misma y podrían ser extensibles a otras zonas geográficas (25,40).

Por otra parte, aunque se ha podido calcular la proporción de pacientes que han perdido oportunidades de prevención, no se puede asegurar que de haberse realizado estas medidas se pudiera prevenir la enfermedad.

Sin embargo basándonos en la conocida efectividad de la quimioterapia en el tratamiento de la enfermedad activa (107), en la eficacia de la isoniacida en prevenir el desarrollo de tuberculosis en los infectados (166), (de 69% a un 93% de efectividad) y en el valor del test tuberculínico en la identificación de los infectados (21), encontramos que se podría haber obtenido una reducción sustancial en la incidencia de la tuberculosis y en los costes llevando a cabo las recomendaciones

existentes.

Otros estudios reflejan también que a pocos pacientes con factores de riesgo para desarrollar tuberculosis se les indica de forma adecuada la realización de test cutáneo de tuberculina o quimioprofilaxis (26-28,167), pero no analizan los costes derivados de la falta de prevención y por ello no podemos comparar este aspecto con nuestros resultados.

La metodología utilizada para el análisis de costes consideramos que es la más generalizada en nuestro país y permite conocer los costes de hospitalización y los costes ambulatorios por servicios (108,168). Las premisas de las que partimos para la obtención de nuestros resultados consideramos que son correctas y el estudio económico fácilmente reproducible.

En zonas con alta incidencia de tuberculosis, con un considerable retraso diagnóstico de los pacientes bacilíferos, como en nuestra área sanitaria (5,40), y donde la transmisión activa de la enfermedad es un aspecto importante (169,170) la lucha antituberculosa debe centrarse de forma prioritaria en agilizar el diagnóstico y en asegurar el correcto tratamiento de los casos nuevos.

Mejorar la cumplimentación del tratamiento es un primer paso en el control de la tuberculosis. Pero de nuestro estudio se deriva que el tratamiento supervisado para pacientes con tuberculosis activa sólo resolvería una parte del problema. Casi tres cuartas partes de las oportunidades perdidas resultan de fallos para realizar el test de la tuberculina cuando estaba indicada.

Nuestros resultados sugieren que si queremos eliminar la tuberculosis debemos dirigir una parte importante de los recursos hacia el estudio de personas con factores de riesgo (171,172).

La identificación y el dar quimioprofilaxis a las personas con infección tuberculosa y factores de riesgo de desarrollar la enfermedad es fundamental para el control y eliminación de la tuberculosis, y es una estrategia costo-efectiva (172-179).

Las indicaciones de estudio y prevención están recogidas en la literatura de forma extensa (20-24,97,106,107,180) y todo profesional sanitario debe conocerlas y llevarlas a cabo dentro de la evaluación rutinaria del paciente.

Los responsables del control de la tuberculosis deben monitorizar el grado de conocimiento sobre tuberculosis entre los profesionales sanitarios en su comunidad y desarrollar la formación y educación necesarias (71,153).

En la comunidad los grupos de alto riesgo deberían ser educados sobre los signos y síntomas de la tuberculosis, métodos diagnósticos, tratamiento y prevención (24,26,107,153).

Aunque no hemos podido estudiar la sensibilidad de las micobacterias en todos los casos

de tuberculosis, creemos que los resultados si son representativos del área sanitaria por las características sociodemográficas de los pacientes seguidos en consulta.

Las **resistencias** primarias son inferiores al 4%, por lo que no está justificado un tratamiento inicial con cuatro drogas.

Estos valores de resistencia primaria son similares a las existentes en el área sanitaria de Santiago (62), a las descritas por Esteban J et al. (63) y por Casal Román (181), e inferiores a las descritas por otros autores en España (64,65,182), y en otras áreas geográficas como sudeste asiático, África y algunas ciudades de EEUU (4,9,61).

No se dio ningún caso de resistencia primaria a rifampicina, y no existieron diferencias en las resistencias primarias según la presencia o no de infección por el VIH, a diferencia de series como las de Ausina V et al. (66) y de Asch et al. (183) que encuentran más resistencias en los pacientes con infección por el VIH.

Tampoco existieron diferencias en las resistencias secundarias, aunque parece que, como en otras series los pacientes con infección por el VIH tienen mayor porcentaje de resistencias secundarias (66,85,184,185), con toda seguridad debido al alto número de pacientes con ADVP entre el colectivo VIH positivo y por el no cumplimiento del tratamiento antituberculoso (186,187).

En este sentido, el único caso de multirresistencia se presentó en un paciente de estas características.

En la consulta monográfica de tuberculosis se han seguido pacientes adultos y sus características sociodemográficas se corresponden con las de la serie general del área sanitaria, pero al tratarse de una consulta hospitalaria los pacientes presentan con más frecuencia localizaciones pleural, ganglionar, miliar y meníngea de la enfermedad (188,189).

La tuberculosis afecta a cualquier estatus social y se reconocen varios factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (38,93). El desconocimiento de la prevalencia del estado civil, de las profesiones y de los factores de riesgo en la población general no nos permite estimar el riesgo relativo de cada uno de ellos en los pacientes (190).

En cerca de un 40% de los casos existía antecedente de exposición a un caso de tuberculosis pulmonar activa. Esto no asegura que la enfermedad se desarrolle a partir de una transmisión reciente, pero sugiere que este mecanismo puede ser más frecuente de lo que se creía, como se ha demostrado por las técnicas de biología molecular en otras zonas geográficas (169,170).

La localización de la enfermedad esta determinada en parte por la presencia o no de infección por el VIH, la raza, el sexo, la edad y el antecedente de vacunación con BCG (68,76,104,121,122,124,125,127,191-193).

Algunos de estos aspectos ya fueron discutidos en el apartado de epidemiología.

La vacunación con BCG es reconocido que tiene una protección variable y se acepta que protege de formas miliars y meníngeas de la tuberculosis en los niños (194). La población seguida en consulta es toda de raza blanca y mayor de siete años, lo que no ha permitido evidenciar el efecto protector de la vacunación con BCG, aunque si se ha evidenciado menos formas de tuberculosis pleural en las personas vacunadas.

La **sintomatología** de la tuberculosis es inespecífica y va a depender de la localización de la enfermedad, de la edad y del estado inmunitario (78,195).

En la tuberculosis pulmonar es de destacar la presencia de tos más o menos productiva (196). En la tuberculosis pleural el dolor pleurítico (197-199) . En la meningitis tuberculosa la cefalea (200-202). En la tuberculosis ganglionar la aparición de un bultoma (191,203). En la tuberculosis óseo-articular la presencia de dolor localizado sobre la zona afecta (204,205). En la localización cutánea la aparición de nódulos eritematosos (206,207). En la tuberculosis ginecológicas la presencia de metrorragias y esterilidad (208,209) y en la tuberculosis peritoneal e intestinal el dolor abdominal (210,211).

Estos síntomas casi siempre se acompañan de un síndrome general de astenia, anorexia y pérdida de peso, sobre todo en las formas miliars (122,123).

La fiebre no es lo habitual y es más frecuente en las formas miliars y pleurales, y en cualquier localización de la enfermedad en los pacientes con infección por el VIH (68,74,79,80).

La tuberculosis es la infección diagnóstica de SIDA más frecuente en nuestro entorno (72,73). Numerosos trabajos hacen referencia a la presentación atípica de la enfermedad en los pacientes con infección por el VIH (74,75,77).

Los síntomas pueden ser amplios, diversos, pero inespecíficos y los hallazgos clínicos poco relevantes (81). Parece que esta presentación tan diversa está en relación con las cifras de CD4 y en definitiva con el estado inmunitario (78,82,83) . Otros estudios hacen referencia a presentaciones clásicas de la tuberculosis en pacientes inmunocompetentes (78,82,83,212)

La duración del período sintomático previo al diagnóstico es variable y depende en parte de la agudeza de los síntomas. Es más corta en las formas pleurales (197-199,213), peritoneales (211)

y miliares (122,123), y más prolongado en las formas óseo-articulares (127,204) y ganglionares (191,203). Las demás localizaciones se encuentran en valores intermedios (195,200,201,209,211,214-216). No existieron diferencias en la duración de los síntomas entre los pacientes con y sin infección por el VIH (88).

Los hallazgos de la **exploración física** son inespecíficos y propios de la semiología de cada localización de la enfermedad.

Se objetiva fiebre con frecuencia variable. En la tuberculosis pulmonar lo más frecuente es la auscultación de estertores, aunque en un porcentaje importante de casos la auscultación puede ser normal. En la tuberculosis pleural lo más frecuente es la presencia de una hipoventilación basal. En la tuberculosis miliar pueden evidenciarse estertores pulmonares y visceromegalias. En la tuberculosis meníngea destaca la presencia de signos meníngeos y/o disminución del nivel de consciencia. En la tuberculosis óseo-articular puede palparse un bultoma doloroso sobre la articulación o vértebra afectada. En la tuberculosis cutánea lo habitual es la objetivización de un eritema nodoso o eritema indurado de Bazin. En la tuberculosis peritoneal o intestinal la presencia de ascitis o de una masa abdominal dolorosa y en la tuberculosis ganglionar la palpación de adenopatías.

La tuberculosis ganglionar en pacientes sin infección por el VIH afecta con más frecuencia los ganglios linfáticos periféricos, especialmente en la región cervical o supraclavicular (193,205). En los pacientes con infección por el VIH afecta con más frecuencia las cadenas ganglionares mediastínicas, retroperitoneales y/o axilares (217,218).

El resultado de positividad de la **reacción de Mantoux** es similar al 80-88% descrito en la literatura. Un resultado negativo de la reacción de Mantoux se asocia con la infección por el VIH (83,219), formas miliares (122,123) y linfopenia, sin duda por una alteración en la función linfocitaria. No han influido en su resultado la edad ni la existencia o no de desnutrición proteica a diferencia de lo comunicado por otros autores (220,221). Pero es posible que existan otros factores no determinados, lo que unido a diferencias y/o deficiencias en la técnica puedan explicar estos resultados diferentes.

El antecedente de vacunación con BCG impide una valoración adecuada de la reacción de Mantoux, por lo que el punto de corte de 14 mm recomendado en estos casos no parece de utilidad para discriminar el efecto de la vacuna de la infección tuberculosa (106,107).

Los pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar presentan con frecuencia alteraciones en el frotis de sangre periférica, y la severidad de las mismas puede ser mínima o profunda (123,222,223).

El espectro de **alteraciones hematológicas** puede diferir algo según la localización de la enfermedad. La comparación de los resultados con otras series puede ser difícil porque las diferencias en la selección de los casos y en la definición de las alteraciones hematológicas puede influenciar los hallazgos.

En el presente estudio se excluyeron, a la hora de valorar las alteraciones hematológicas, todos aquellos procesos que pudieron producir alguna alteración de este tipo.

El perfil hematológico de una anemia reversible, leucocitosis y trombocitosis asociadas con monocitosis y linfopenia sugieren una respuesta sistémica a un proceso infeccioso activo. Esto se soporta por la correlación de estos parámetros con los que miden la respuesta inflamatoria como la VSG.

La anemia se ha presentado dentro de los valores comunicados en la bibliografía, entre un 16 a un 76% de los pacientes (123,189,222,224-226). La mayoría presentan una anemia de proceso crónico por la supresión de la eritropoyesis por los mediadores del proceso inflamatorio (222,225,227) y con menor frecuencia se trata de una anemia de características microcíticas o macrocíticas (228).

La VSG está elevada en más del 75% de los casos (225), se correlaciona con el grado de anemia y la cifra de leucocitos, y está más elevada en las formas cavitadas.

Con excepción de las localizaciones genitourinaria, óseo-articular, ganglionar y peritoneal, se dio una leucocitosis moderada entre el 8,2 y el 50% de los pacientes con tuberculosis (123,222-224,226,228) y una neutrofilia absoluta entre un 8,2 y un 29,4% de los mismos (123,222). La leucocitosis es mayor en las formas cavitadas (222).

La leucopenia moderada se ha presentado entre un 4,1 y un 18,2% de los pacientes y una neutropenia absoluta entre 1,7 y 4,4% (123,222,224,226,228).

Con excepción de las formas óseo-articulares, cutáneas, genitourinarias e intestinales, presentaron linfopenia absoluta entre un 6,7 y 47,1 de los casos (123,226,229). No se ha presentado en ningún caso una linfocitosis absoluta y se ha visto una monocitosis absoluta entre el 3,3% y el 20% de los pacientes; en algún caso aislado se vio una monocitopenia absoluta (123,222,226).

Una trombocitosis se vio entre el 4,4% de las formas ganglionares y el 60% de las peritoneales (222,223,230). La trombocitopenia y la pancitopenia son excepcionales y su presencia deben sugerir la presencia de toxicidad por drogas u otro proceso subyacente (123,222,224,226,231).

Existen pocos datos sobre las alteraciones hematológicas asociadas con la tuberculosis en

pacientes con infección por el VIH. Generalmente las citopenias son más frecuentes y más severas que en pacientes sin infección por el VIH (76,218).

Las características bioquímicas del líquido pleural, líquido ascítico y LCR en las respectivas localizaciones de la tuberculosis se corresponden con lo descrito (189,193,199,211,213,223,232-234).

Es de destacar la poca sensibilidad de la determinación del ADA en la serie respecto a los resultados publicados, posiblemente debido a alteraciones de las muestras en el proceso de envío al laboratorio de referencia (235-237).

La **afectación radiológica** fue más frecuente en lóbulos superiores, con predominio del lado derecho, lo que es propio de formas de reactivación de la enfermedad (196,238,239) y predominaron las formas cavitadas, en un porcentaje de los más altos descritos en la literatura (38,240,241), lo que debe obedecer al retraso diagnóstico (118,132).

Sin embargo se presentaron también con relativa frecuencia formas propias de tuberculosis primaria, con afectación de lóbulos inferiores, adenopatías y derrame pleural (196,199,238,240-243).

La diseminación broncógena se presentó con una frecuencia similar al 10-21% descrito por otros autores (240,244) y la presencia de consolidación fue menor al 35%-60% descrito en otras series, pero obedece a los distintos criterios definitorios de la misma (241).

La presencia de formas nodulares, descritas por algunos en menos del 10% de los casos, fue rara (241,244,245).

En un porcentaje variable de las tuberculosis extrapulmonares existe alguna alteración en la Rx de torax (191,197,198,200,203,209,214,215,223,234).

Los hallazgos de los estudios baritados en la tuberculosis gastrointestinal son inespecíficos (223,246) lo mismo que los hallazgos de la urografía en la tuberculosis urinaria (247) y al igual que en otras localizaciones extrapulmonares la ecografía y/o el TAC puede ser de ayuda (248-250).

En los pacientes con infección por el VIH las lesiones radiológicas de la tuberculosis reflejan el nivel de inmunosupresión, hasta el punto que algunos autores correlacionan los hallazgos con la cifra de CD4 (78,251).

A medida que descienden los CD4 se presentan más formas de TB primaria con adenopatías mediastínicas e infiltrados en campos medios-inferiores y menores formas de TB secundarias (infiltrados cavitados en lóbulos superiores) (68,78,79,82,83,212,251,252). En nuestra

serie el tamaño muestral no ha permitido objetivar esto.

Un 25% de tuberculosis pulmonares probadas tenían Rx de Torax normal, porcentaje mayor al 7 - 23,4% descrito (38,80,251-253) e inferior al 34,9% de la serie de Navarro et al (74).

El derrame pleural uni o bilateral ocurre con una frecuencia variable, en la presente serie inferior al 10-38% publicado (68,78,82,83,212,233,251,252,254,255). Conforme a lo comunicado en cerca de un tercio puede darse diseminación (256).

La rentabilidad del **estudio microbiológico** depende de la localización de la enfermedad y de las muestras procesadas.

El estudio no ha sido diseñado para poder valorar la rentabilidad diagnóstica de las diferentes técnicas y muestras, por cuanto no todos los pacientes fueron sometidos al mismo número de exploraciones diagnósticas ni en todos se procesó igual número o volumen de muestras. Pero si permite ver que el cultivo es más rentable que la auramina (42,79,82,89,129,130,198,199,201,202, 212,217,257-260).

Los resultados microbiológicos positivos son más frecuentes en las formas pulmonares cavitadas (196,261) y menos frecuentes en las formas extrapulmonares , donde los estudios histológicos pueden prestar más ayuda al diagnóstico y por ello puede ser necesario recurrir a técnicas invasivas como punciones y escopias con biopsias (123,127,188,198,204,216,223, 232,234, 262-264).

A diferencia de lo descrito destaca en esta serie una menor positividad del cultivo de muestras de biopsia pleural que del líquido pleural en la pleuritis tuberculosa (198,213,262), lo que debe obedecer a algún defecto de la técnica microbiológica.

La realización de broncoscopia en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa ayuda a un rápido diagnóstico entre un 10 a un 20% de los casos, por estudio de muestras de broncoaspirado, lavado broncoalveolar y biopsias (122,267,268).

En pacientes con infección por el VIH el aporte de diagnóstico rápido con la broncoscopia es similar, entre 23% (269) a 34% (270).

Esta agilización puede tener poco interés cuando los cultivos de esputo BAAR negativos pueden llegar a ser positivos en 97,5%, mientras que los cultivos de las muestras obtenidas por broncoscopia pueden ser inferiores, posiblemente por la inhibición del crecimiento con los anestésicos locales utilizados en la técnica (270).

Nuestra serie no tiene número suficiente de muestras de BAS y/o BAL procesadas para poder afirmar esto.

En los pacientes con infección por el VIH se ha descrito una menor positividad del BAAR en esputo que en pacientes sin infección por el VIH. La baciloscopia positiva oscila entre 31 a 89% de los pacientes y el cultivo entre el 85-100% (42,79,82,89,212,217,271,272).

Los resultados obtenidos parecen estar también en función del estado inmunitario. La sensibilidad del esputo puede ser mayor en aquellos con menos inmunosupresión por presentar formas radiológicas típicas de reactivación, a menudo con cavitación, mientras que en los pacientes más inmunodeprimidos tendrían una frecuencia menor de formas cavitadas y por ello inferiores resultados en la baciloscopia y en el cultivo de esputo.

Una limitación para ver la relación entre los resultados de la baciloscopia del esputo, la presencia de cavitación pulmonar y los valores de los linfocitos CD4 es el reducido número de pacientes con infección por el VIH estudiados.

Las **pautas de tratamiento** de seis meses de duración con pirazinamida de forma diaria o intermitente son eficaces en el tratamiento de cualquier forma de tuberculosis (107,127,257,273-278), obtienen los mismos resultados que pautas más prolongadas (95,128,279), si bien en pacientes con inmunodeficiencia parece prudente prolongar la duración a 9 meses (19,84,89,98,280,281).

Los resultados obtenidos son similares a lo descrito en número de recaídas, aunque en una zona endémica como la nuestra está por ver el papel de las reinfecciones en las mismas (100,282).

A pesar de esta eficacia, en las formas ganglionares se describe en un 10% aumento de tamaño en el curso del tratamiento, aparición de nuevos ganglios o desarrollo de tractos fistulosos sin que implique fracaso terapéutico, eventos que suelen resolverse con la prolongación del tratamiento (283-285).

En la tuberculosis meníngea se ha descrito también la aparición de tuberculomas en el curso del tratamiento, que suelen responder a la prolongación del mismo, sin que suponga el desarrollo del tuberculoma un fracaso terapéutico (286).

Aunque la eficacia de las pautas terapéuticas está demostrada, en muchos casos no evitan el desarrollo de secuelas, a veces importantes como infertilidad en un 90-100% de los casos de tuberculosis ginecológica, engrosamiento pleural, deformidades óseas, obstrucciones intestinales o de vía urinaria etc (205,208,287).

Conforme a lo descrito, en las formas paucibacilares como la pleuritis tuberculosa o tuberculosis cutánea, puede ser igual de eficaz una pauta con HR durante 6 meses (288-290). El empleo de esta pauta en pacientes sin infección por el VIH puede ser adecuado en zonas con

resistencias primarias inferiores al 4% como en nuestra área.

El escaso número de pacientes en los que se asociaron corticoides y al no hacerse de forma randomizada no permite sacar ninguna conclusión sobre su utilidad.

Se conoce su eficacia en la pericarditis, en la meningitis y en acelerar la mejoría clínica y la resolución del derrame pleural, pero no parece que tengan ningún papel en evitar el desarrollo de secuelas (291-293).

La pauta corta de 6HR2Z presentó unos **efectos secundarios** globales similares a lo descrito en otras series y fueron más frecuentes que con otras pautas (128,260,277-279,294,295).

Algunos de los efectos secundarios en particular resultaron más frecuentes que lo reflejado en la literatura, sin duda condicionado por la recogida de los mismos de forma prospectiva muy meticulosa, pero la frecuencia de la hepatotoxicidad es similar (105,239,294,296-301).

En los pacientes con infección por el VIH no se evidenciaron más efectos adversos que en los pacientes sin infección por el VIH (84,86), aunque si presentaron con más frecuencia hepatotoxicidad como en otros estudios (74-76,88-90,94).

Algunos efectos adversos como la presencia de rash cutáneo están condicionados, además de por el tipo de pauta, por el sexo y localización de la enfermedad. Lo que sin duda debe obedecer a una base patogénica inmunitaria similar de la localización de la enfermedad y del efecto adverso.

A pesar de una relativa frecuencia de los efectos secundarios al tratamiento, los resultados reflejan que un manejo adecuado de los mismos puede permitir reintroducir y completar el tratamiento (84,277,278,295,302).

La hepatotoxicidad se desarrolla en los primeros meses del tratamiento aunque puede darse en cualquier momento a lo largo del mismo y no todos los casos que presentan alteración de las transaminasas evolucionan a hepatitis a pesar de seguir con el tratamiento (84,86,89,257,298,299, 303-305).

La edad, del mismo modo que en la serie de Vidal et al (299) no se mostró como un factor de riesgo de hepatotoxicidad, aunque si se asocia en otros estudios (303,306,307).

Destaca en nuestro estudio, como aspecto novedoso, la asociación a la hepatotoxicidad de la presentación clínica de la enfermedad con fiebre. El sexo femenino (307) y la existencia de etilismo crónico no conllevan un riesgo mayor de hepatotoxicidad (278,303,306,308).

La hepatotoxicidad en pacientes con infección por el VIH fue de predominio colostático y aunque los casos respondieron a la retirada de rifampicina, son enfermos polimedicados y es difícil conocer la realidad etiológica por la existencia de posibles interacciones medicamentosas.

Dado el desconocimiento todavía de la patogenia de la hepatotoxicidad y la mayor frecuencia de fiebre en las formas miliares y en la afectación de las serosas de la tuberculosis cabe especular también con la existencia de mecanismos de base genética e inmunológica implicados en el desarrollo de toxicidad hepática.

El tipo de pauta no influyó en el desarrollo de hepatotoxicidad por el tratamiento, aunque en regímenes con múltiples drogas el riesgo de hepatotoxicidad parece incrementarse y resulta difícil discernir cuál es el fármaco implicado (297,304,309).

En este sentido, a isoniacida fue la droga que más veces se suprimió por el desarrollo de hepatitis, seguida de pirazinamida y de rifampicina.

La toxicidad hepática de la pirazinamida es dosis dependiente (310), y a las dosis utilizadas su asociación no parece implicar una mayor frecuencia de hepatotoxicidad (311).

En los pacientes que presentaron hepatitis se descartaron otras etiologías víricas y no parece que influyera el estado de nutrición como en otros estudios (312,313).

Dentro de los otros efectos secundarios que llevaron a modificar la pauta terapéutica, la pirazinamida fue la más implicada en los trastornos digestivos, la rifampicina en la presencia de fiebre por drogas (314), anemia hemolítica (315), alergia (316) y colostásis, mientras que etambutol se suspendió en un caso por toxicidad ocular (317) y la estreptomycinina por nefrotoxicidad.

Aunque se dieron efectos adversos en muchos otros pacientes, fueron controlados con tratamiento sintomático y un manejo adecuado de los efectos adversos pudo permitir completar las pautas iniciales (104,299,304).

El 8,5% de **incumplimiento del tratamiento** fue inferior o similar al descrito por otros autores (38,88,89,98,104,257,260,279) y está por debajo del 10%, cifra estipulada por algunos autores americanos para que la instauración sistemática de tratamientos supervisados resulte costo-eficaz (102,278).

Esto está por estudiar en zonas con alta incidencia de tuberculosis como nuestra área sanitaria (318).

Lo que nos ha permitido el estudio es conocer que la existencia de alcoholismo, la ADVP y la presencia de efectos secundarios al tratamiento son los factores asociados al no cumplimiento del mismo, lo que se corresponden con lo publicado por otros autores (99,186,319,320).

Los pacientes con estas características representan un número pequeño, en los se debería, y podría ser rentable, realizar tratamientos supervisados, incluso con su ingreso hospitalario o

mediante su reclusión temporal en prisión (38,98,103,320-322). Si bien es cierto que cualquier paciente puede abandonar el tratamiento, aún sin pertenecer a este colectivo .

La **mortalidad por tuberculosis** de un 2,7% es inferior a la comunicada por Prieto et al. (2,9%), por Garros Garay et al. (4,6%), y en otras zonas geográficas o grupos sociales marginados (93,104,118,239,260,323,324).

Esta tasa de mortalidad puede estar algo sesgada al tratarse de una serie hospitalaria, pero también es cierto que no se realizan autopsias sistemáticamente y que cuando se hace esto el encontrar tuberculosis no es nada raro y la mortalidad por la enfermedad tuberculosa podría ser mayor (36,325-329).

Los factores asociados a la mortalidad fueron la localización meníngea de la enfermedad y la coexistencia de diabetes (122,123,189,202,257,330). No existió mayor mortalidad en los pacientes con infección por el VIH (55,76,91,92,94,331-334).

Aunque la duración del período sintomático no es una variable que influya en la mortalidad, es de destacar que la muerte se produjo antes de iniciar el tratamiento o en los primeros días del mismo, por ello debe tenerse un alto grado de sospecha de la enfermedad porque una agilización en el diagnóstico y en la instauración de un tratamiento eficaz podría contribuir a disminuirla (55,77,335-337).

Es bien conocida la relación de la mortalidad en la meningitis con el estadio neurológico de la misma (292,338).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Para el **estudio de incidencia** no se ha podido revisar la historia de todos los casos diagnosticados en el área sanitaria. Pero las cifras de incidencia deben ser muy cercanas a la realidad existente, por cuanto en el año 1996 una búsqueda activa de todos los casos de tuberculosis diagnosticados en el área, realizada desde la Unidad de Tuberculosis, sólo encontró 6 casos diagnosticados fuera del complejo hospitalario.

No fue posible valorar de forma explícita las causas del retraso diagnóstico ni los motivos que llevan al ingreso prácticamente sistemático de los enfermos para diagnóstico y tratamiento.

Al tratarse de un estudio en parte retrospectivo es posible que en algunos casos no se reflejara en la historia clínica el antecedente de tuberculosis y que algunos casos no fueran realmente nuevos. Sin embargo hay que señalar que este aspecto no debe haber influido en las tasas de incidencia por cuanto en cerca del 50% de los casos la historia clínica fue realizada de forma protocolizada en la consulta monográfica de tuberculosis.

No se realizó de forma sistemática determinación de anticuerpos frente al VIH en todos los casos. Como en otros estudios se asumió la existencia de un resultado negativo cuando así constaba en el estudio analítico o cuando no figuraban antecedentes sobre prácticas de riesgo en la historia clínica.

Para la **infradeclaración de la tuberculosis respiratoria**, sólo fue posible valorar los casos diagnosticados en el Hospital A. Marcide-Novoa Santos, aunque creemos que los resultados son representativos de la realidad del área sanitaria por los pocos casos perdidos. Los resultados no pueden ser generalizados a otras zonas, de todos modos son consistentes con lo publicado.

Para el **estudio de contactos**, no fue posible realizar el estudio de todos los contactos en los casos bacilíferos. El estudio se limitó a los convivientes en familia o en estrecho contacto en la actividad laboral, no se cuantificó el tiempo de exposición ni el grado de bacilífero del caso índice, pero los resultados son concordantes con lo publicado.

Para el **estudio de las oportunidades perdidas y costes derivados**, los resultados no pueden ser generalizados a otras zonas geográficas pero son consistentes con lo publicado. No se puede garantizar la prevención de todos los casos de tuberculosis de haber llevado a cabo las medidas de prevención y control adecuadas. Pero si nos basamos en la efectividad de estas medidas, encontramos que se podría haber obtenido una reducción importante en la incidencia de la tuberculosis y en los costes.

El cálculo de los costes derivados es aproximado porque resulta difícil cuantificar los costes indirectos. Para el cálculo de los costes directos de los casos diagnosticados entre 1991 y 1996 se tomaron como referencia los datos sobre costes del grupo de enfermedades infecciosas respiratorias para el Servicio de Medicina Interna en el año 1994, y no se cuantificó de forma más precisa los costes de cada caso según los costes específicos del año y del servicio en que fue diagnosticado.

Para el **estudio de resistencias**, no fue posible realizarlo en todas las cepas aisladas durante el período de estudio. Pero desde 1994 se hizo de forma sistemática en todos los pacientes y creemos que los resultados son representativos del área sanitaria.

Para el estudio de los **aspectos clínicos de la tuberculosis**, el estudio no fue diseñado para conocer la rentabilidad diagnóstica de las distintas técnicas y muestras por cuanto no todos los casos fueron sometidos al mismo tipo y número de las mismas.

No se trata de un estudio randomizado para conocer la eficacia y tolerancia de las distintas pautas terapéuticas.

VI. Conclusiones

Las principales conclusiones obtenidas de nuestro estudio son:

-RESPECTO A LA INCIDENCIA DE LA TUBERCULOSIS

1.-Existe una incidencia de enfermedad muy alta, no condicionada por movimientos migratorios ni de forma importante por la infección por el VIH.

-RESPECTO A LA INFRADECLARACIÓN DE LA TUBERCULOSIS

2.-Existe una infradeclaración muy importante de la tuberculosis respiratoria, que ha disminuido durante el período de estudio.

-RESPECTO AL ESTUDIO DE CONTACTOS

3.-El número de contactos por paciente bacilífero, número de contactos infectados y número de contactos enfermos, es similar a lo descrito en otras series.

-RESPECTO A LAS OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA PREVENIR LA ENFERMEDAD Y COSTES DERIVADOS

4.-En un porcentaje considerable de casos de tuberculosis se ha perdido alguna oportunidad de actuación para prevenir la enfermedad y de ello se derivan unos costes muy cuantiosos.

-RESPECTO AL ESTUDIO DE RESISTENCIAS

5.-Existen unas resistencias primarias bajas a los fármacos antituberculosos.

-RESPECTO A LOS ASPECTOS CLÍNICOS DE LA TUBERCULOSIS

6.-Las variables asociadas a la diferente localización de la tuberculosis son la presencia de infección por el VIH, el sexo, la edad y la vacunación con BCG.

7.-La sintomatología, los hallazgos de la analítica sanguínea, del estudio radiológico de tórax, de la reacción de Mantoux y del estudio microbiológico son concordantes con lo publicado en la literatura.

8.-El antecedente de vacunación con BCG invalida la interpretación de la reacción de Mantoux.

9.-La eficacia del tratamiento y la frecuencia de efectos secundarios es similar a lo descrito.

10.- Las variables asociadas con el no cumplimiento del tratamiento son la existencia de ADVP, etilismo crónico y la aparición de efectos secundarios al tratamiento.

11.-Las variables asociadas a la mortalidad por la tuberculosis (2,7%) son la localización meníngea de la tuberculosis y la coexistencia de diabetes.

VII. Bibliografía

1. Casal M. La tuberculosis como problema sanitario a las puertas del 2000. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 1993; 11 (6): 291-293.
2. Arachi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*. 1991; 72: 1-6.
3. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc* 1990; 65: 1-20.
4. CDC. Tuberculosis Morbidity - United States, 1996. *MMWR* 1997; 46 (30): 695-700.
5. García Rodríguez JF, Lorenzo García MV, Castro Vázquez J, González Moraleja J. Epidemiología de la Tuberculosis en El Ferrol. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 518.
6. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE. Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1989; 262 (3): 385-389.
7. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull WHO*. 1993; 71: 297-306.
8. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Méndez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521-526.
9. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, Dansbury KG, Kelly GD, Driver CR, et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994; 271: 665-671.
10. Pitchenik AE, Burr J, Laufer M, Miller G, Cacciatore R, Bigler WJ et al. Outbreaks of drug-resistant tuberculosis at AIDS centre. *Lancet* 1990; 336: 440-441.
11. CDC. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40: 585-591.
12. Frieden TR, Woodley CL, Crawford JT, Lew D, Dooley SM. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 407-413.
13. Guerrero A, Cobo J, Fortún J, Navas E, Quereda C, Asensio A, et al. Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. *Lancet* 1997; 350: 1738-1742.
14. 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: 745-749.
15. Barnes F, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 400-410.
16. Davies PDO, Williams CSD, Narula S, Beeching N. Tuberculosis increase in England and USA compared: similar pattern but different causes. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145 (2): A101.
17. March P. Perspectivas futuras en el control de la tuberculosis y SIDA. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 102-107.
18. Fisher EA, Goldman ME. Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 89-91.

19. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney B et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.179-1.184.
20. CDC. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1989; 38 (Suppl. S-3): 1-25.
21. CDC. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations and the use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1990; 39 (Nº. RR-8): 1-12.
22. Caminero Luna JA. Medidas básicas para el control de la tuberculosis en una comunidad. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 67-73.
23. Murray CJL. Issues in Operational, Social, and Economic Research on Tuberculosis. En: Bloom BR, editor. *Tuberculosis, Pathogenesis, Protection, and Control*. American Society for Microbiology, Washington 1994: 583-622.
24. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Control of Tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1623-1633.
25. Caminero JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, Alonso JL, Daryanany RD, Carrillo T, et al. Epidemiología de la enfermedad tuberculosa en la isla de Gran Canaria. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 8-13.
26. McAnulty JM, Fleming DW, Ann Hawley M, Baron RC. Missed Opportunities for Tuberculosis Prevention. *Arch Intern Med* 1995; 155: 713-716.
27. Glassroth J, Bailey WC, Hopewell PC, Schecter G, Harden JW. Why Tuberculosis is not prevented. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1236-1240.
28. Mehta JB, Bentley S. Prevention of Tuberculosis in Children: Missed Opportunities. *Am J Prev Med* 1992; 8: 283-286.
29. Martínez Navarro JF, Martínez de Aragón Esquivias MV, Berjón Barrientos AC, Rebollo Rodrigo H, Gutiérrez Meléndez P. Información epidemiológica y tuberculosis en España. *Rev San Hig Pub.* 1990; 64: 347-359.
30. García Rodríguez JF, De Juan Prego J, Vázquez Castro J. ¿ Cuántos casos de tuberculosis no son declarados ?. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 490-493.
31. Esparza Muñoz H, Tobalina Gómez M, Larrañaga Larrañaga N, García Calabuig MA. Incidencia de tuberculosis en el área sanitaria de Álava en el período 1990-1993. *Rev Esp Salud Pública* 1996; 70: 35-43.
32. Caylà JA, Jansà JM, Batalla J, Díez E, Parellada N, García A. Tuberculosis en Barcelona. Análisis de los 899 casos notificados en 1986. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 611-616.
33. Vidal Pla R, Ruiz Manzano J. ¿ Aumenta la tuberculosis en España ? *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 845-847.
34. Alvarez Guisasola F, Franch Nadal J, Diego Domínguez F, Alvarez Torices JC, Alvarez Fernández JL. La tuberculosis en León. Aproximación epidemiológica. *Atención Primaria* 1990; 7

(10): 611-614.

35. Muñoz P, Villanueva A, Calzada M, Peña C, Ruiz L. Prevalencia de infección tuberculosa en Cantabria. *Atención Primaria* 1988; 5 (1): 17-24.
36. March Ayuela P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:463-472.
37. Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansá JM, García de Olalla P, Díez E, Plasència A. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Barcelona. Resultados del año 1992. Ayuntamiento de Barcelona.
38. Galdós-Tangüis H, Caylà JA, Jansá JM, García de Olalla P, Brugal MT, Mestres M. La tuberculosis en Barcelona. Informe 1995. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Barcelona. Ayuntamiento de Barcelona.
39. Carvajal A, Martín Arias L, Revilla F, Ordax J. Declaración de tuberculosis y consumo de tuberculostáticos en las provincias de León y Valladolid. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 758-759.
40. García Rodríguez JF, Vázquez Castro J, De Juan Prego J, Rodríguez Mayo M, Sesma Sánchez P, González Moraleja J. Epidemiología de la tuberculosis en El Ferrol. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 365-368.
41. Caminero JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, Pavon JM, Esparza R, Cabrera P. The epidemiology of tuberculosis in Gran Canaria, Canary Islands, 1988-1992: effectiveness of control measures. *Tuberc Lung Dis* 1995; 76: 387-393.
42. Labarga Echeverría P, Perucha González M, Jiménez Gómez E, Antón Botella F, Calavia Rueda N, Pinilla Moraza J, et al. Tuberculosis en La Rioja de 1988 a 1993. Evolución, localizaciones, influencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y sensibilidad de la baciloscopia. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 81-84.
43. Zubizarreta Alberdi R. Situación actual da tuberculose. En: Manual de diagnóstico e tratamento da tuberculose en atención primaria. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia. Dep. Leg.: C-1301-93.
44. Salgueiro M, Zamarrón C, Otero Y, Alvarez-Dobaño JM, Arias MR, Alvarez-Calderón P, et al. Estudio epidemiológico de la tuberculosis en el área sanitaria de Santiago de Compostela 1992, 1993 y 1994. *An Med Intern (Madrid)* 1996; 13: 111-114.
45. De Pablo Casas M, Pita Carretero J, Villabrille Arias JI, Gordo Pérez M, Mariño Callejo E. Epidemiología de la tuberculosis en el área de salud de Cervo (Lugo). *An Med Intern (Madrid)* 1997; 14: 170-173.
46. Rexistro Galego de Tuberculose. Tuberculose en Galicia. Ano 1996. Dirección Xeral de Saude Pública. Xunta de Galicia.
47. Vidal R, Miravittles M, Caylà JA, Torrella M, Martín N, Gracia J. Estudio del contagio en 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. *Med Cin (Barc)* 1997; 108: 361-365.
48. Caylà JA, Garcia de Olalla P, Galdos-Tanguis H, Vidal R, Lopez-Colomes JL, Gatell JM, et al. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. *AIDS*

1996; 10: 95-100.

49. Moliner Prada C, Sánchez Porto A, Asensio Rojas I, Crespo Anguita N, Huertas Cifredo MC, Muñoz Lucena F. Rentabilidad del estudio de los contactos con enfermos de tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 82-84.

50. Godoy P, Díaz JM, Álvarez P, Madrigal N, Ibarra J, Jiménez M, Rullán J. Brote de tuberculosis: importancia del tiempo de exposición frente a la proximidad a la fuente de infección. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 414-418.

51. Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, Pogoda JM, Jones BE, Oyata M, et al. Patterns of Tuberculosis Transmission in Central Los Angeles. *JAMA* 1997; 278: 1159-1163.

52. 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 HIV. *N Engl J Med* 1989; 320: 545-550.

53. Casanova Matutano C, González Monte C, Pérez Martín M, Piqueras Altabella R, Estellés Dasí C, Morera Llorca M. La investigación de contactos en el paciente tuberculoso pediátrico. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 486-490.

54. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 527-532.

55. Pablos-Mendez A; Sterling TR; Frieden TR. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA*. 1996; 276: 1223-1228.

56. Jacobs WR, Barletta RG, Udani R, Chan J, Kalkut G, Sosne G, et al. Rapid assessment of drug susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* by means of luciferase reporter phages. *Science* 1993; 260: 819-822.

57. Kapur V, Li LL, Hamrick MR, Plikaytis BB, Shinnick TM, Telenti A, et al. Rapid *Mycobacterium* Species Assignment and Unambiguous Identification of Mutations Associated With Antimicrobial Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by Automated DNA Sequencing. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 131-138.

58. García Rodríguez JF, Aguado García JM. Tratamiento de la tuberculosis. Ayer, hoy... y mañana. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 389-395.

59. CDC. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the elimination of tuberculosis. *MMWR* 1993;42 (RR - 7) :1-8.

60. Turett GS, Telzak EE, Torian LV, Blum S, Alland D, Weisfuse I, et al. Improved Outcomes for Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1238-1244.

61. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-Resistant Tuberculosis: Review of the Worldwide Situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): 121-130.

62. Pérez del Molino ML, Pardo F, Carballo E, Gutiérrez MC. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos en una área de tuberculosis endémica. *Rev Esp Quimioterap* 1994; 7: 137-

- 141.
63. Esteban J, Gegúndez MI, García Corbeira P, Soriano F. Incidencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a tuberculostáticos. Aspectos clínicos e impacto sobre la terapia y evolución. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 415-419.
64. Chaves F, Dronda F, Ortega A, Alonso-Sanz M, López-Cubero L, González- López A, Catalán S. Tuberculosis resistente en una población penitenciaria durante el período 1991-1993. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 85-88.
65. Martín Casabona N, González Fuente T. Control bacteriológico del tratamiento. En: Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa. Monografías clínicas en Neumología, Doyma, Barcelona 1992; 10: 85-92.
66. Ausina V, Riutort N, Viñado B, Manterola JM, Ruiz Manzano J, Rodrigo C, Matas L, Giménez M, Tor J, Roca J. Prospective Study of Drug-Resistant Tuberculosis in a Spanish Urban Population Including Patients at Risk for HIV Infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 105-110.
67. Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993-abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 1-6.
68. Given MJ, Khan MA, Reichman LB. Tuberculosis Among Patients With AIDS and a Control Group in an Inner-city Community. *Arch Intern Med* 1994; 154: 640-645.
69. Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, et al. An Outbreak of Tuberculosis with Accelerated Progression Among Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. An Analysis Using Restriction-Fragment-Length Polymorphisms. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-235.
70. March Ayuela P, García González A. La evolución de la infección VIH/sida en los países desarrollados. Impacto sobre la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 187-193.
71. Rey R, Ausina V, Casal M, Caylá J, De March P, Moreno S, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 703-707.
72. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection an expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17): 1-19.
73. Castilla J, Gutiérrez A, Ramos B, Camarero M, Burgoa M, Noguer I. Patrón de las enfermedades diagnósticas de sida en adultos y adolescentes en España, 1988-1993. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 246-250.
74. Navarro V, Guix J, Bernacer B, Nieto A, Borrás R, Ferrer C, et al. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio prospectivo de 215 pacientes. *Rev Clin Esp* 1993; 192: 315-320.
75. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1644-1650.
76. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with Human

- Immunodeficiency Virus infection. *Medicine* 1991; 70 (6): 384-397.
77. Chan SP, Birnbaum J, Rao M, Steiner P. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 443-447.
78. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292-1297.
79. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2201-2205.
80. Fernández Revuelta A, Arazo Garcés P, Aguirre Errasti JM, Arribas Llorente JL. Tuberculosis pulmonar: diferencias entre pacientes seropositivos y seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia adquirida. *An Med Inter* 1993; 10: 381-385.
81. Bissuel F, Leport C, Perrone C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective series in 57 cases. *J Intern Med* 1994; 236: 529-535.
82. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schechter GF, Rutherford GS, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 8-12.
83. Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME, Brown C, Prignot J, Willane JC, et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1 infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet* 1993; 342: 143-146.
84. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332: 779-784.
85. Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, Schechter GF, Hopewell PC, Small PM. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet* 1996; 348: 928-931.
86. Jones BF, Oyata M, Antoniskis D, Sian S, Wang F, Mercado A, et al. A Prospective Evaluation of Antituberculosis Therapy in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1499-1502.
87. March F, Garriga X, Rodríguez P, Moreno C, Garrigó M, Coll P, Prats G. Acquired Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Isolates Recovered from Compliant Patients with Human Immunodeficiency Virus-Associated Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1044-1047.
88. Canueto Quintero J, Bascañana Quirell A, Vergara de Campos A, Torres-Tortosa M, Escribano Moriana JC, Sánchex Porto A et al. Características clínicas y evolutivas de la tuberculosis extrapulmonar/diseminada en los pacientes con SIDA. Estudio de 103 casos diagnosticados en la provincia de Cádiz. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 87-97.
89. Small PM, Schechter GE, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-294.
90. Ozick LA, Jacob L, Comer GM, Lee TP, Ben-Zvi J, Donelson SS, Felton CP. Hepatotoxicity from

- isoniazid and rifampin in inner-city AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1978-1980.
91. Bossi Ph, Reverdy O, Caumes E, Mortier E, Meynard JL, Meyohas MC, et al. Ménigites tuberculeuses: comparaison clinique, biologique et scanographique entre des patients infectés ou non par le VIH. *Pesse Med* 1997; 26: 844-847.
92. Shafer RW, Bloch AB, Larkin C, Vasudavan V, Seligman S, Dehovitz JD, et al. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS* 1996; 10: 269-72.
93. Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* 1996; 334: 828-833.
94. Perriens JH, Colebunders RL, Karahunga C, Willame JC, Jeugmans J, Kaboto M, et al. Increased Mortality and Tuberculosis Treatment Failure Rate among Human Immunodeficiency Virus (HIV) Seropositive Compared with HIV Seronegative Patients with Pulmonary Tuberculosis Treated with " Standard " Chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 750-755.
95. Iseman MD, Sbarbaro JA. Short-Course Chemotherapy of Tuberculosis. *Hail Britannia (and Friends)*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 697-698.
96. García Rodríguez JF, Aguado García JM. El futuro de la tuberculosis: menos fármacos, menos tiempo. *Rev Clín Esp* 1997; 197: 139-143.
97. Ad Hoc Committee of the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis, and Pulmonary Infections. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 9-27.
98. Pulido F, Peña JM, Rubio R, Moreno S, González J, Guijarro C, et al. Relapse of Tuberculosis After Treatment in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Arch Intern Med* 1997; 157: 227-232.
99. Hawken M, Nunn P, Gathua S, Brindle R, Godfrey Faussett P, Githui W, et al. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *Lancet* 1993; 342: 332-337.
100. Quoc Le H, Davidson PT. Reactivation and Exogenous Reinfection: Their Relative Roles in the Pathogenesis of Tuberculosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996; 260-276.
101. Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, Cavalcance S, Chaisson RE. Cost-Effectiveness of Directly Observed Versus Self-Administered Therapy for Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1013-1019.
102. Iseman MD, Cohn DL. Directly observed treatment of tuberculosis. We can't afford not to try it. *N Engl J Med* 1993; 328: 576-578.
103. Alwood K, Keruly JC, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8: 1103-1108.
104. Prieto S, Guillén V, García-Ruiz F, Fernández-Sáez R, Palenque E, Garzón A. Enfermedad tuberculosa en un hospital general. A propósito de 445 casos. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1990; 8: 263-269.
105. Colmenero JD, García-Ordoñez MA, Sebastian MD, Pérez-Ruiz E, Sánchez-Lora J, Sánchez-González J, et al. Cumplimiento, eficacia y tolerancia de la pauta terapéutica preconizada por el

- Consenso Nacional sobre la Tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 129-133.
106. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
107. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1.359-1.374.
108. Ruiz Ferrándiz U, Bango Amat M, Cervera Guerrero A, Esteban García J, García González-Llanos A, Gil Redrado J et al. Gestión Analítica. Hacia la Contabilidad Analítica en los hospitales. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica. Madrid 1991.
109. Canetti G, Rist J, Grosset J. Measure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la methode des proportions. Methodologie, critere de reistance, resultats, interpretation. *Rev Tub Pneumo* 1963; 27: 217-272.
110. Vareldzis BP, Grosset J, Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 1-7.
111. Giusti G, Galanti B. Adenosine deaminase. En: Bergmeyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press 1974; 1092-1096.
112. Ocaña I, Martínez Vázquez JM, Segura RM, Fernández-De- Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-53.
113. TIR. Grupo de trabajo de la SEPAR. Epidemiología de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 202-209.
114. Miret P, Carrillo E, González P, López JL, Martín A, Pina JM. Programme againts tuberculosis in an area of 5.153 square kilometrs and 1.100.000 inhabitants, in Catalunya (Spain). *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (Suppl): A453
115. Stead WW, Dutt AK. Epidemiology and host factors. En: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis*. Third edition. New York: Springer-Verlag, 1994; 1-15.
116. Farer LS, Lowell AM, Meador MP. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 205-217.
117. García Páez JM, Núñez A, Cantón T. Estudio clínico-epidemiológico de la enfermedad tuberculosa. *Rev Esp Microbiol Clín* 1987; 2 (6): 358-364.
118. Garros Garay J, Iturriaga Mendicote A, García Sainz E. Estudio de 1096 casos de tuberculosis pulmonar en Vizcaya. Años 1982-1987. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 199-203.
119. Caminero Luna JA. Tuberculosis pleural. *Med Clín (Barc)* 1990; 94: 384-388.
120. Weg JG. Clinical forms of mycobacterial disease. En: Fishman AP, ed. *Pulmonary diseases and disorders*, 2ª ed. Nueva York: McGraw-Hill-Book Company, 1988; 1.843-1.862.
121. Harris HW, Menitove S. Miliary tuberculosis. En: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis*. Third edition. New York: Springer-Verlag, 1994; 233-245.
122. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations,

- diagnosis, and outcome. *Rew Infec Dis* 1990; 12: 583-590.
123. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990; 89: 291-296.
124. British Thoracic Society Research Committee. Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. *Br Med J* 1985; 290: 1106-1108.
125. Louw JA. Spinal tuberculosis with neurological deficit. Treatment with anterior vascularised rib grafts, posterior osteotomies and fusion. *J Bone Joint Surg* 1990; 72-B: 686-693.
126. Janssens JP, Haller R. Spinal tuberculosis in a developed country. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1990; 257: 67-75.
127. Mateo L, Rozadilla A, Nolla JM, Pons M, Valverde J, Roig Escofet D. Infección tuberculosa osteoarticular. Revisión de 27 casos. *Rev Esp Reumatol* 1991; 18: 208-213.
128. Vidal R, De Gracia J, Ruiz J, Fite E, Monsó E, Martín N. Estudio controlado de 637 pacientes con tuberculosis. Diagnóstico y resultados terapéuticos con esquemas de 9 y 6 meses. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 368-370.
129. Fernández-Nogués F, Garau J, Gudiol F, Pujol R, Rufí G. Incidencia y diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en un servicio de Medicina Interna. *Med Clin (Barc)* 1983; 81: 651-654.
130. Schluger NW, Rom WN. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 264-267.
131. Jacobs RF, Starke JR. Tuberculosis in children. *The Medical Clinics of North America* 1993; 77 (6): 1335-1351.
132. Casal M, Gutiérrez Aroca J, Jiménez R, Rubio M. Estudio del retraso en la detección y tratamientos de casos de tuberculosis. *Rev Clín Esp* 1986; 178: 109-111.
133. Franco J, Blanquer R, Flores J, Fernández E, Plaza P, Nogueira JM. Análisis del retraso diagnóstico en la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 453-457.
134. García del Palacio JI, Sánchez Hernández I, Palomero Gil A, Montero Rey D. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en un hospital monográfico. Evolución desde 1948 a 1986. *Rev Clín Esp* 1990; 187: 115-120.
135. Nardell EA. Beyond four drugs. Public Health Policy and the treatment of the individual patient with tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 2-5.
136. Gostin LO. Controlling the resurgent tuberculosis epidemic. A 50-State survey of TB Statutes and proposals for reform. *JAMA* 1993; 269: 255-261.
137. Aguirrebengoa L, Montejo M, Urkijo JC, Urra E, Gutiérrez A, Mendoza F et al. Tuberculosis y SIDA. Estudio de 54 pacientes. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1991; 9 (7): 399-404.
138. Iseman MD, Sbarbaro JA. Consensus Statements. *Arch Intern Med* 1985; 145: 630-631.
139. García Rodríguez JF, Mariño Callejo A, Rodríguez Mayo M, González Moraleja J. Coste hospitalario de la tuberculosis. *Med Clín (Barc)* 1994; 102: 596-597.
140. Murray CJ, DeJonghe E, Chum HJ, Nyangulu DS, Salomao A, Styblo K. Cost effectiveness of

- chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet* 1991; 338: 1305-1308.
141. March P de. ¿ Dónde tratar nuestros tuberculosos ?. *Arch Bronconeumol* 1989; 25 (7): 249-251.
142. Sheldon CD, King K, Cock H, Wilkinson P, Barnes NC. Notification of tuberculosis: how many cases are never reported? *Thorax* 1992; 47: 1015-1018.
143. Voss S. How much do doctors know about the notification of infectious diseases ? *BMJ* 1992; 304: 755.
144. Tala E. Five years trend of tuberculosis in Europe-IUATLD Europe Region and WHO study. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (Suppl): A254.
145. Harvey I. Infectious disease notification-a neglected legal requirement. *Health Trends* 1991; 23: 73-74.
146. Escribá Jordana JM, Canela Soler J, Sala Farré MR, Orcau Palau A. El conocimiento de la notificación de las enfermedades de declaración obligatoria en profesionales sanitarios. *Gac Sanit* 1992; 6: 257-262.
147. March P de. La evolución de la tuberculosis en España: Situación actual. Dificultades y errores epidemiológicos. *Arch Bronconeumol* 1987; 23: 181-191.
148. Alix Alix J. ¿Qué acontece con la tuberculosis respiratoria?. *Rev Clin Esp* 1987; 180 (5): 275-279.
149. Marier R. The reporting of communicable diseases. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 587-590.
150. Bradley BL, Kerr KM, Leitch AG, Lamb D. Notification of tuberculosis: can the pathologist help ? *BMJ* 1988; 297: 595.
151. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in Britain: an updated code of practice. *BMJ* 1990; 300: 995-999.
152. Ruiz Manzano J, Parra O, Roig J, Manterola J, Abad J, Morera J. Detección temprana de la tuberculosis mediante el estudio de contactos. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 561-563.
153. CDC. Prevention and control of tuberculosis in U.S. Communities with at-risk minority populations: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1992; 41 (Nº. RR-5): 1-23.
154. Davies PD, Darbyshire J, Nunn AJ, Byfield SP, Fox W. Ambiguities and inaccuracies in the notification system for tuberculosis in England and Wales. *Community Med* 1981; 3: 108-118.
155. Shanks NJ, Lambourne A, Kuhaymi RA, Humphries M, Sanford JR. A new approach to tuberculosis notification. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38: 331-334.
156. Ormerod LP. Notificación of tuberculosis: how many cases are never reported ?. *Thorax* 1993; 48 (5): 583.
157. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J.* 1991; 4: 1288-1295.
158. Mallofré C, Bombí JA, Palacín A, Cardesa A. Tuberculosis en España. Estudio necróptico. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 735-738.

159. Raffalli J, Sepkowitz KA, Armstrong D. Community-Based Outbreaks of Tuberculosis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1053-1060.
160. MacIntyre CR, Plant AJ, Hulls J, Streeton JA, Graham NMH, Rouch GJ. High Rate of Transmission of Tuberculosis in an Office: Impact of Delayed Diagnosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1170-1174.
161. MacIntyre CR, Kendig N, Kummer L, Birago S, Graham NM. Impact of Tuberculosis Control Measures and Crowding on the Incidence of Tuberculous Infection in Maryland Prisons. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1060-1067.
162. Brown RE, Miller B, Taylor WR, Palmer C, Bosco L, Nicola RM, Zelinger J, Simpson K. Health-Care Expenditures for Tuberculosis in the United States. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1595-1600)
163. Banum HN. Cost savings from alternative treatments for tuberculosis. *Sci Med* 1986; 23: 847-850.
164. Eisenberg JM. Clinical Economics. A Guide to the Economic Analysis of Clinical Practices. *JAMA* 1989; 262: 2.879-2.886.
165. Fernández Revuelta A, Arazo Garcés P, Aguirre Errasti JM, Arribas LLorente JL. Estudio de contactos con enfermos tuberculosos. *An Med Intern* 1994; 11: 62-66.
166. 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 W.H.O.* 1982; 60: 555-564.
167. Jan Geiseler P, Nelson KE, Crispen RG. Tuberculosis in Physicians. Compliance with Preventive Measures. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 3-9.
168. Vladeck BC. Medicare Hospital Payment by Diagnosis-Related Groups. *Ann Intern Med* 1984; 100: 576-591.
169. 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: 1.703-1.709.
170. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, 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: 1.710-1.716.
171. Starke JR. Universal Screening for Tuberculosis Infection. School's Out!. *JAMA* 1995; 274: 652-653.
172. Mohle-Boetani JC, Miller B, Halpern M, Trivedi A, Lessler J, Solomon SL, Fenstersheib M. School-Based Screening for Tuberculosis Infection. A Cost-Benefit Analysis. *JAMA* 1995; 274: 613-619.
173. Rose DN, Schechter CB, Fahs MC, Silver AL. Tuberculosis Prevention: Cost-Effectiveness Analysis of Isoniazid Chemoprophylaxis. *Am J Prev Med* 1988; 4: 102-109.
174. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive Therapy With Isoniazid. Cost-effectiveness of

- Different Durations of Therapy. JAMA 1986; 255: 1579-1583.
175. Fitzgerald JM, Gafni A. A Cost-Effectiveness Analysis of the Routine Use of Isoniazid Prophylaxis in Patients with a Positive Mantoux Skin Test. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 848-853.
176. Stead WW. Management of Health Care Workers after Inadvertent Exposure to Tuberculosis: A Guide for the Use of Preventive Therapy. Ann Intern Med 1995; 122: 906-912.
177. Masobe P, Lee T, Price M. Isoniazid prophylactic therapy for tuberculosis in HIV-seropositive patients - a least-cost analysis. S Afr Med J 1995; 85: 75-81.
178. Moreno S, Miralles P, Díaz MD, Baraia J, Padilla B, Berenguer J, Alberdi JC. Isoniazid Preventive Therapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. Long-term Effect on Development of Tuberculosis and Survival. Arch Intern Med 1997; 157: 1729-1734.
179. Whalen ChC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A Trial of Three Regimens to Prevent Tuberculosis in Ugandan Adults Infected With The Human Immunodeficiency Virus. N Engl J Med 1997; 337: 801-808.
180. TIR. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. Arch Bronconeumol 1992; 28: 270-278.
181. Casal R. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. Med Clin (Barc) 1990; 94: 159.
182. Álvarez R, Sierra A, Doreste J. Estudio de la resistencia inicial de *Mycobacterium tuberculosis* en Santa Cruz de Tenerife. Enf Infec Microbiol Clin 1987; 5: 343-345.
183. Asch S, Knowles L, Rai A, Jones BE, Pogoda J, Barnes PF. Relationship of Isoniazid Resistance to Human Immunodeficiency Virus Infection in Patients with Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1708-1710.
184. Miralles Martín P, Moreno Guillén S, Parras Vázquez F, Cosín Ochaita J, Cercenado Mansilla E, Ortega Calderón A, Bouza Santiago E. Tuberculosis resistente a fármacos en un hospital general. Rev Clín Esp 1996; 196: 21-23.
185. Camafort Babkowski M, Algarra Vento J, Batlle Surroca J, García-Bragado Dalmau F. Patrones de resistencia a los antituberculosos en Girona. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Med Clin (Barc) 1997; 108: 438-439.
186. Pablos-Méndez A, Knirsch CA, Barr G, Lerner BH, Frieden TR. Nonadherence in Tuberculosis Treatment: Predictors and Consequences in New York City. Am J Med 1997; 102: 164-170.
187. 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: 531-536.
188. Weir MR, Thornton GF. Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature. Am J Med 1985; 79: 467-478.
189. Alvarez S, McCabe WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston City and other hospitals. Medicine 1984; 63: 25-65.
190. 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: 587-593.

191. Thompson MM, Underwood MJ, Sayers RD, Dookeran KA, Bell PR. Peripheral tuberculous lymphadenopathy: A review of 67 cases. *Br J Surg* 1992; 79: 763-764.
192. Sudre P, Hirschel BJ, Gatell JM, Schwander S, Vella S, Katlama C, et al. Tuberculosis among European patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 322-328.
193. Yechoor VK, Shandera WX, Rodriguez P, Cate TR. Tuberculosis meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1710-1716.
194. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis. Meta-analysis of the Published Literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
195. Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N, Black W, Allen E, Fitzgerald JM. Tuberculosis in young adults and the elderly. *Chest* 1994; 106: 28-32.
196. Barnes PF, Verdegem TD, Vachon LA, Leedom JM, Overturf GD. Chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis. New data on an old test. *Chest* 1988; 94: 316-320.
197. Siebert AF, Haynes J, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion. Twenty year experience. *Chest* 1991; 99: 883-886.
198. Chan CH, Arnold M, Chan Cy, Mak TW, Hoheisel GB. Clinical and pathologic features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. *Respiration* 1991; 58: 171-175.
199. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987; 91: 106-109.
200. Barrett-Connor E. Tuberculous meningitis in adults. *S Med J* 1967; 60: 1061-1067.
201. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979; 241: 264-268.
202. Ogawa SK, Smith MA, Brennessel DJ, Lowy FD. Tuberculous meningitis in an urban medical center. *Medicine* 1987; 66: 317-326.
203. Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: A review of 80 cases. *Br J Surg* 1990; 77: 911-912.
204. Omari B, Robertson JM, Nelson RJ, Chiu LC. Pott's disease, a resurgent challenge to the thoracic surgeon. *Chest* 1989; 95: 145-150.
205. Calvo J, Aguado JM, Valle R, Loza E. Tuberculosis articular periférica. Estudio clínico y analítico de 24 pacientes. *Rev Esp Reumatol* 1991; 18: 204-207.
206. Visser VJ, Heyl T. Skin tuberculosis as seen at GaRankuwa hospital. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 507-515.
207. Navarro ML, Gómez Campderá JA, Cristóbal P, Escudero B. Eritema nodoso tuberculoso. Su presentación en la tuberculosis en la infancia. *Act Ped Esp* 1995; 53: 559-562.
208. Falk V, Ludviksson K, Agren G. Genital tuberculosis in women: Analysis of 187 newly diagnosed cases from 47 Swedish hospitals during the ten-year period from 1968-1977. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 974-977.

209. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410-420.
210. Bhansali SK. Abdominal tuberculosis: Experiences with 300 cases. *Am J Gastroenterol* 1977; 67: 324-337.
211. Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, Pettengell KE. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. *Gut* 1990; 10: 1130-1132.
212. Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt KD, Dahdouh MA, Landerman SH, Suster B. HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *AIDS* 1991; 5: 399-405.
213. Haro M, Ruiz-Manzano J, Gallego M, Abad J, Manterola JM, Morera J. Tuberculosis pleural: analisis de 105 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 285-289.
214. Klein NC, Damsker B, Hirschman SZ. Mycobacterial meningitis: Retrospective analysis from 1970-1983. *Am J Med* 1985; 79: 29-34.
215. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: Review of 102 cases. *Medicine* 1974; 53: 377-390.
216. Oosthuizen AP, Wessels PH, Hefer JN. Tuberculosis of the female genital tract in patients attending an infertility clinic. *S Afr Med* 1990; 77: 562-564.
217. Elliott AM, Luo N, Tembo G, Halwiindi B, Steenbergen G, Machiels L, et al. Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: A cross sectional study. *BMJ* 1990; 3: 412-415.
218. Cárcaba V, Cartón JA, Morís J, García Amorín Z, García Clemente M, Rodríguez Junquera M, et al. Tuberculosis e infección por VIH. Evaluación de 132 casos. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 12-16.
219. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV seronegative persons. *Ann Intern Med* 1993; 119: 185-193.
220. Rooney JJ, Crocco JA, Kramer S, Lyons HA. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *Am J Med* 1976; 60: 517-522.
221. Nash DR, Douglass JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. *Chest* 1980; 77: 32-37.
222. Morris CD, Bird AR, Nell H. The hematological and biochemical changes in severe tuberculosis. *Q J Med* 1989; 73: 1151-1159.
223. Bilbao Garay J, Martínez L. de Letona J, Carreño MC, Pérez Maestu R. Tuberculosis abdominal en la época actual. Revisión de 46 casos. *Rev Clin Esp* 1992; 191: 19-24.
224. Glasser RM, Walker RI, Herion JC. The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med* 1970; 125: 691-695.
225. Baynes RD, Flax H, Bothwell TH, Bezwoda WR, MacPhail AP, Atkinson P, et al. Hematological and iron-related measurements in active pulmonary tuberculosis. *Scand J Haematol* 1986; 36: 280-287.
226. Lombard EH, Mansvelt EP. Hematological changes associated with miliary tuberculosis of the

- bone marrow. Tuberc Lung Dis 1993; 74: 131-135.
227. Baynes RD, Flax H, Bothwell TH, Bezwoda WR, Atkinson P, Mendelow B. Red blood cell distribution width in the anemia secondary to tuberculosis. Am J Clin Pathol 1986; 85: 226-229.
228. Cameron SJ, Horne NW. The effect of tuberculosis and its treatment on erythropoiesis and folate activity. Tubercle 1971; 52: 37-48.
229. Onwubalili JK, Edwards AJ, Palmer L. T4 lymphopenia in human tuberculosis. Tubercle 1987; 68: 195-200.
230. Baynes RD, Bothwell TH, Flax H, McDonald TP, Atkinson P, Chetty N, et al. Reactive thrombocytosis in pulmonary tuberculosis. J Clin Pathol 1987; 40: 676-679.
231. Holdiness MR. A review of blood dyscrasias induced by the antituberculosis drugs. Tubercle 1987; 68: 301-309.
232. Aguado JM, Pons F, Casafont F, San Miguel G, Valle R. Tuberculous peritonitis: A study comparing cirrhotic and noncirrhotic patients. J Clin Gastroenterol 1990; 12: 550-554.
233. Cordero PJ, Gil Suay V, Greses JV, Soler JJ, Perpiñá M, Sanchís F, Sanchís J. Características clínicas de la tuberculosis pleural en el paciente con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Arch Bronconeumol 1995; 31: 512-518.
234. González Anglada M^ªI, Barbado Hernández FJ, Cano Ruiz A, Cano López JM, Gamallo C, Sendino A, et al. Tuberculosis peritoneal. Características de una no rara localización tuberculosa. Rev Clín Esp 1992; 190: 393-397.
235. Ena J, Valls V, Perez de Oteyza C, Enriquez de Salamanca R. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuresia tuberculosa. Estudio metaanalítico. Med Clin (Barc) 1990; 95: 333-335.
236. Chawla RK, Seth RK, Raj B, Saini AS. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. Tubercle 1991; 72: 190-192.
237. Voigt MD, Kalvaria I, Trey C, Berman P, Lombard C, Kirsch RE. Diagnostic value of ascites adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. Lancet 1989; 1: 751-754.
238. Spencer D, Ragan R, Blinkhorn R, Spagnulo PJ. Anterior segment upper lobe tuberculosis in the adult: Occurrence in primary and reactivation disease. Chest 1990; 97: 384-388.
239. Aguilar X, Ruiz J, Fernández-Muixí J, Teixidó A, Gallego M, Ribas J, et al. Eficacia y tolerancia del tratamiento de la tuberculosis senil. Arch Bronconeumol 1996; 32: 122-126.
240. Woodring JH, Vandivievre H Mac, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. AJR 1986; 146: 497-506.
241. Montero Rey D, Sánchez Hernández I, García del Palacio JI, Palomero Gil A. Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar y su evolución desde 1948 a 1986. Estudio de 954 casos. Arch Bronconeumol 1990; 26: 112-116.
242. Farman DP, Speir WA Jr. Initial roentgenographic manifestations of bacteriologically proven *Mycobacterium tuberculosis* - Typical or atypical ?. Chest 1986; 89: 75-77.
243. Im JG, Itoh H, Young-Soo S, Lee JH, Ahn J, Han MH, Noma S. Pulmonary tuberculosis: CT

- findings-early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology* 1993; 186: 653-660.
244. Krysl J, Korzeniewska-Kosela M, Muller N, Fitzgerald JM. Radiologic features of pulmonary tuberculosis: An assessment of 188 cases. *Can Assoc Radiol J* 1994; 45: 101-107.
245. Balmaseda de Silveira J, Varela Romero JR, Souto Crespo JM, Pedreira Andrade JD. Nódulos pulmonares múltiples como manifestación radiológica inusual de la tuberculosis pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1987; 23: 212-214.
246. Ko CY, Schmit PJ, Petrie B, Thompson JE. Abdominal tuberculosis: the surgical perspective. *Am Surg* 1996; 62: 865-868.
247. Kollins SA, Hartman GW, Carr DT, Segura JW, Hattery RR. Roentgenologic findings in urinary tract tuberculosis: A 10 year review. *AJR* 1974; 121: 487-499.
248. Radin DR. Intraabdominal *M. tuberculosis* vs. *M. avium* in patients with AIDS: Distinction based on CT findings. *AJR* 1991; 156: 487-491.
249. Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP, McGuines G, Rom WN. Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1993; 103: 1433-1437.
250. Merenich WM, Popky GL. Radiology of renal infection. *Med Clin North Am* 1991; 75: 425-469.
251. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stauroopoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193: 115-119.
252. Long R, Maycher B, Scalcini M, Manfreda J. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for immunodeficiency virus type 1. *Chest* 1991; 99: 123-127.
253. Pedrot-Botet J, Gutierrez J, Miralles R, Coll J, Rubies-Prat J. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with normal chest radiographs. *AIDS* 1992; 6: 91-93.
254. Saks AM, Posner R. Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa: A comparative radiological study with HIV negative patients. *Clin Radiol* 1992; 46: 387-390.
255. Relkin F, Aranda C, Garay S, Smith R, Berkowitz KA, Rom WN. Pleural tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1994; 105: 1338-1341.
256. Richter C, Perenboom R, Mtoni I, Kitinya J, Chande H, Swai AB, et al. Clinical features of HIV-seropositive and HIV-seronegative patients with tuberculous pleural effusion in Dar es Salaam, Tanzania. *Chest* 1994; 106: 1471-1476.
257. Biddulph J. Short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 794-801.
258. Bem C, Patil PS, Elliot AM, Namaambo KM, Bharucha M, Porter JD. The value of wide-needle aspiration in the diagnosis of tuberculous lymphadenitis in Africa. *AIDS* 1993; 7: 1221-1225.
259. Moreno S, Hermida JM, Buzón L, Parras F, Fortún J, Bouza E. Presentación de la tuberculosis como infiltrados pulmonares difusos en pacientes con sida: rendimiento diagnóstico de muestras clínicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 297-300.

260. Gómez Camacho E, Cuello JA, Muñoz Lucena F, Pérez Pérez M, Causse M, Torres M, Kindelan JM. La tuberculosis en 7 hospitales generales de Andalucía. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10: 259-266.
261. Levy H, Feldman C, Sacho H, Van der Meulen H, Kallenbach J, Koornhof H. A re-evaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1989; 95: 1193-1197.
262. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kallay MC. Sensitivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 325-328.
263. Finfer M, Perchick A, Burstein DE. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of tuberculous lymphadenitis in patients with and without the acquired immune deficiency syndrome. *Acta Cytol* 1991; 35: 325-332.
264. Kochhar R, Rajwanshi A, Goenka MK, Nijhawan R, Sood A, Nagi B, et al. Colonoscopic fine needle aspiration cytology in the diagnosis of ileocecal tuberculosis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 102-104.
265. Bhargava BK, Shrinivas MD, Chopra P, Nijhawan S, Dasarathy S, Kushwaha AK. Peritoneal tuberculosis: Laparoscopic patterns and its diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 109-112.
266. Das KM, Vaidyanathan S, Rajwanshi A, Indudhara R. Renal tuberculosis: Diagnosis with sonographically guided aspiration cytology. *AJR* 1992; 158: 571-573.
267. Pant K, Chawla R, Mann PS, et al. Fiberbronchoscopy in smear-negative miliary tuberculosis. *Chest* 1989; 95: 1151-1152.
268. Caminero Luna JA, Rodríguez de Castro F, Campos-Herrero I, Díaz López JM, Pavón Monzó JM, Acosta Fernández O, et al. Rentabiliad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 236-239.
269. Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, Smith RL, Lewis ML. The role of bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for HIV infection. *Chest* 1992; 102: 143-146.
270. Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PF. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1992; 102: 1040-1044.
271. Githui W, Nunn P, Juma E, Karimi F, Brindle R, Kamunyi R, et al. Cohort study of HIV-positive and HIV-negative tuberculosis, Nairobi, Kenya: Comparison of bacteriological results. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73: 203-209.
272. Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, Aranda CP. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest* 1994; 106: 684-686.
273. Alarcon F, Escalante L, Pérez Y, Banda H, Chacon G, Dueñas G. Tuberculous meningitis: Short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 1990; 47: 1313-1317.
274. Jindal UN, Jindal SK, Dhall GI. Short course chemotherapy for endometrial tuberculosis in infertile women. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 32: 75-76.
275. Rezai AR, Lee M, Cooper PR, Errico T, Koslow M. Modern management of spinal tuberculosis.

- Neurosurgery 1995; 36: 97-98.
276. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Five-Year Follow-Up of a Clinical Trial of Three 6-Month Regimens of Chemotherapy Given Intermittently in the Continuation Phase in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1147-1150.
277. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a Daily Combined Preparation of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in a Controlled Trial of Three 6-Month Regimens for Smear-positive Pulmonary Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707-712.
278. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-Dose, 6-Month Therapy for Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis. A Twice-Weekly, Directly Observed, and Cost-Effective Regimen. *Ann Intern Med* 1990; 112: 407-415.
279. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness, Toxicity, and Acceptability. The Report of Final Results. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
280. Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS Era. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 180-199.
281. Cohn DL. Treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 399-412.
282. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1137-1144.
283. Campbell IA. The treatment of superficial tuberculous lymphadenitis. *Tubercle* 1990; 71: 1-3.
284. McCarthy OR, Rudd RM. Six months' chemotherapy for lymph node tuberculosis. *Respir Med* 1989; 83: 425-427.
285. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JA, Jenkins PA, Prescott RJ. Six month versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: Final results. *Respir Med* 1993; 87: 621-623.
286. Teoh R, Humphries MJ, O'Mahony G. Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: A report of 10 patients and review of literature. *Q J Med* 1987; 63: 449-460.
287. Haro M, Ruiz Manzano J, Morera J, Manterola JM, Fiz JA, Izquierdo J. Factores asociados al engrosamiento pleural en la pleuritis tuberculosa. Analisis de 99 casos. *An Med Interna* 1996; 13: 364-368.
288. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Tuberculous pleural effusion: 6-month therapy with isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1429-1432.
289. Cañete C, Galarza I, Granados A, Farreo E, Estopá R, Manresa F. Tuberculous pleural effusion: experience with six months of treatment with isoniazid and rifampicin. *Thorax* 1994; 49: 1160-1161.
290. Ramesh V, Misra RS, Saxena U, Mukherjee A. Comparative efficacy of drug regimens in skin tuberculosis. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 106-109.
291. Strang JIG, Gibson DG, Nunn AJ, Kakaza HHS, Girling DJ, Fox W. Controlled trial of

- prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987; 2: 1418-1422.
292. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10: 179-183.
293. Wyser CH, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study. *Chest* 1996; 110: 333-338.
294. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin. Community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *Am J Med* 1984; 77: 233-242.
295. Romanillos T, Casagran A, Barbera E, Diestre J, Grau J, Marquillas E, et al. Tuberculosis pulmonar: eficacia y tolerancia de la pauta de tratamiento de seis meses con cuatro fármacos. *Rev Clín Esp* 1990; 186: 116-118.
296. Alguero C, De Gracia X, Vidal R, Gallego B, Riba T, Sampol G. Efectos secundarios no hepáticos de los fármacos tuberculostáticos. *Arch Bronconeumol* 1988; 24: 13
297. Gurumurthy P, Krishnamurthy MS, Nazareth O, Parthasarathy R, Sarma GR, Somasundaram PR, et al. Lack of relationship between hepatic toxicity and acetylator phenotype in three thousand Indian patients during treatment with isoniazid for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 58-61.
298. Slutkin G, Schechter GF, Hopewell PC. The results of 9-month isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francisco. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1622-1624.
299. Vidal Pla R, de Gracia X, Gallego B, Alguero C, Bravo C. Hepatotoxicidad del tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 481-485.
300. Gavira R, Gómez F, Otero MJ, Barrueco M, Domínguez-Gil A. Seguimiento del tratamiento antituberculoso. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 677-685.
301. Rodríguez-Froján G, Sauret J, Hernández-Flix S, Jolis R, Cornudella. Resultados de un protocolo de tratamiento de la tuberculosis pulmonar con pautas de seis meses tras 18 meses de control. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 349-352.
302. Ramos Martos A, Rey Durán R. Yatrogenia en el tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 116-122.
303. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 700-705.
304. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384-1388.
305. Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, Gregg MB. Isoniazid-associated hepatitis, report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 357-364.
306. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:

991-1001.

307. Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: A review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 494-497.

308. Gronhagen C, Hellstrom PE, Froseth B. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 461-466.

309. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465-471.

310. Girling DJ. The hepatic toxicity of anti-tuberculosis regimens containing isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Tubercle* 1978; 59: 13-32.

311. Parthasarathy PR, Sarma GR, Janardhanam B, Ramachandran P, Santha T, Sivasubramanian S, et al. Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1986; 67: 99-108.

312. Kumar C, Misra PK, Mehotra R, Govil YC, Rana GS. Hepatotoxicity of rifampin and isoniazid. Is it all drug induced hepatitis ?. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1350-1352.

313. Krishnaswamy K, Prasad CE, Murthy KJR. Hepatic dysfunction in undernourished patients receiving isoniazid and rifampin. *Trop Geogr Med* 1991; 43: 156-160.

314. Nolan RL, Cleary JD, Chapman SW. Fever associated with daily rifampin therapy. *Clin Pharm* 1990; 9: 57-58.

315. Levine M, Collin K, Kassen BO. Acute hemolysis and renal failure following discontinuous use of rifampin. *Ann Pharmacother* 1991; 25: 743-744.

316. Mimouni A, Hodak E, Mimouni M. Fixed drug eruption following rifampin treatment. *Ann Pharmacother* 1990; 24: 947-948.

317. Alvarez KL, Krop LC. Ethambutol-induced ocular toxicity revisited. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 102-103.

318. Burman WJ, Dalton CB, Cohn DL, Butler JRG, Reves RR. A Cost-effectiveness Analysis of Directly Observed Therapy vs Self-administered Therapy for Treatment of Tuberculosis. *Chest* 1997; 112: 63-70.

319. Pulido F, Peña JM, Rubio R, González J, Costa JR, Vázquez JJ, et al. Factores predictivos del abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 163-166.

320. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance With Directly Observed Therapy for Tuberculosis. Epidemiology and Effect on the Outcome of Treatment. *Chest* 1997; 111: 1168-1173.

321. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Short-term Incarceration for the Management of Noncompliance With Tuberculosis Treatment. *Chest* 1997; 112: 57-62.

322. Kritski AL, Rodrigues LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Monteiro MA, Haffner A, Riley LW. Retreatment Tuberculosis Cases. Factors Associated With Drug Resistance and Adverse

Outcomes. *Chest* 1997; 111: 1162-1167.

323. Doherty MJ, Spence DP, Davies PD. Trends in mortality from tuberculosis in England and Wales: effect of age on deaths from non-respiratory disease. *Thorax* 1995; 50: 976-979.

324. Cabañes Argudo M, Villar Grimalt A, Bellver Solaz V, Lloret Caballeira A. La tuberculosis en un servicio de Medicina Interna de un hospital de área. *An Med Inter* 1990; 7: 13-18.

325. d'Arminio Monforte A, Vago L, Gori A, Antinori S, Franzetti F, Antonacci CM, et al. Clinical diagnosis of mycobacterial diseases versus autopsy findings in 350 patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 453-458.

326. Heldal E, Naalsung A, Kongerud J, Tverdal A, Boe J. Deaths from active tuberculosis: can we rely on notification and mortality figures ?. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 215-219.

327. Riverola A, Bombí JA, Mallofré C, Cardesa A. Mortalidad por tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1991; 19: 756.

328. Veiga M, Riestra M, Fresno M, González M, Ablanado P, Herrero A. Tuberculosis miliar. Estudio autópsico de 29 casos. *An Med Intern* 1995; 12: 17-20.

329. Ibáñez Martínez J, Bautista Ojeda M^aD, Sáez Torres C, Jordá i Heras M, Ayerza Lerchundi M^aA, Pachón Díaz J. Estudio multicéntrico de la tuberculosis en autopsias clínicas en Andalucía, en el período 1973-1988. *Rev Clín Esp* 1991; 188: 273-277.

330. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: A 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 987-994.

331. Nunn P, Brindle R, Carpenter L, Odhiambo J, Wasunna K, Newnham R, et al. Cohort study of human immunodeficiency virus infection with tuberculosis in Nairobi, Kenya. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 849-854.

332. Naucler A, Winqvist N, Dias F, Koivula T, Lacerda L, Svenson SB, et al. Pulmonary tuberculosis in Guinea-Bissau: clinical and bacteriological findings, human immunodeficiency virus status and short term survival of hospitalized patients. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 226-232.

333. Braun MM, Coté TR, Rabkin CS. Trends in Death With Tuberculosis During the AIDS Era. *JAMA* 1993; 269: 2865-2868.

334. Davies PD. Why is the mortality of tuberculosis not improving ?. *Thorax* 1990; 45: 307-308.

335. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 982-988.

336. Kuba M, Nakasone K, Miyagi S, Kyan K, Shinzato T, Kohagura N, et al. Clinical evaluation on causes of death in patients with active pulmonary tuberculosis. (Abstract). *Kekkaku* 1996; 71: 293-301.

337. Naalsund A, Heldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. *J Intern Med* 1994; 236: 137-142.

338. Campos P, Guillén D, Hernández H, Chaparro E, Oroche M, Botto C. Meningoencefalitis tuberculosa. *Rev Neurol* 1997; 25: 899-902.