

Tuberculosis: ¿hasta cuándo?

A. Espinar Martín

Ex Jefe de Servicio del Hospital de Enfermedades del Tórax de Terrassa. Barcelona.

La tuberculosis no es hoy, en modo alguno, una enfermedad vencida¹ y ello a pesar de que de pocos capítulos de la medicina poseemos tantos y tan decisivos conocimientos sobre epidemiología, medidas de control y armas terapéuticas.

Como ha señalado J. Leowski², y a pesar de lo paradójico que pueda parecer, la lucha antituberculosa es, al mismo tiempo, un demostrativo ejemplo de éxito y de fracaso. Éxito para la franja de la humanidad que vive en sociedades sanitaria y económicamente avanzadas en las que, aún a pesar del impacto del SIDA, la enfermedad seguirá su curso previsible inexorablemente descendente. Fracaso para las sociedades más deprimidas (quizá dos tercios de la población mundial, que comprenden extensas regiones de África, Asia y de América Latina), las cuales se benefician en mucha menor medida de nuestras posibilidades técnicas y siguen sufriendo implacablemente su efecto devastador. Y no podemos olvidar que la enfermedad no desaparecerá mientras no pueda ser controlada en todo el mundo.

La OMS había estimado que en 1990, 1.700 millones de seres humanos —un tercio de la población mundial— estarían infectados por el bacilo tuberculoso. De entre ellos, 8 millones desarrollarían formas activas de enfermedad (la mitad de ellos bacilíferos) cuyo tributo para el citado año sería de 2,9 millones de muertes, a nivel mundial³⁻⁶. Esto es realmente inquietante. ¿Cómo aceptar esta desoladora realidad, cuando sabemos que se trata de una afección esencialmente previsible y curable? Parece lógico asumir la opinión de Styblo⁷, referida a los países más desfavorecidos: existe una incapacidad para diagnosticar un número suficiente de fuentes de infección, es decir, de pacientes bacilíferos, y lo que es aún más importante, no se logran curar los casos que son diagnosticados.

Por otra parte, sabemos que la tuberculosis, en los países desarrollados, viene demostrando una tendencia regresiva natural expresada por la onda secular de Gottstein y la onda epidémica de Grigg⁸, que se puso de manifiesto al menos un siglo antes de que dispusiéramos de mecanismos para su control e incluso antes de que Koch comunicara el descubrimiento del agente causal. Este proceso de autoextinción o autoeliminación espontánea, se tradujo, al mejorar las condiciones socioeconómicas, en un descenso del índice de infección del 4-5 % al año.

Hace tiempo que aceptamos que la quimioterapia, en los países en los que es correctamente prescrita y seguida, complementada con prontas y eficaces medidas de control ha elevado el índice de descenso, hasta el 10-14 % anual. Pero infortunadamente, pocos países han alcanzado este objetivo. Holanda es el ejemplo siempre citado. La ventaja de conocer la situación epidemiológica en este país desde 1910, ha permitido objetivar tres etapas en la evolución del riesgo de infección^{9, 10}.

Entre 1910 y 1940 se puso de manifiesto una disminución anual promedio del riesgo, de alrededor del 5,5 %.

Tras la introducción de la pasteurización de la leche en 1941 y la acción de una eficaz quimioterapia, la disminución anual del riesgo de infección ascendió a 13,8 % anual.

En los últimos años (principios de la década de los setenta) se observa un ligero descenso de la cifra antes citada. J. Veen¹¹ referencia los siguientes parámetros epidemiológicos de la tuberculosis pulmonar en Holanda en 1990:

1. Incidencia total anual, 8/100.000 habitantes.
2. Incidencia anual con baciloscopia positiva, 2,5/100.000 habitantes.
3. Riesgo anual de infección, 0,02 %.
4. Declive del riesgo anual de infección, 11-13 %.

Otros países sanitariamente avanzados quizá no tienen cifras tan favorables pero, en todo caso, el riesgo de infección es igualmente bajo o muy bajo, entre el 0,1-0,01 %.

En estos países de baja prevalencia, el objetivo es establecer sistemas de vigilancia focalizada¹² que permitan identificar grupos sociodemográficos o áreas geográficas de alto riesgo, para lograr que el descenso de la infección permanezca siempre por encima del 10 %.

Lamentablemente, la situación es otra en los llamados países en desarrollo, tal como se revela en las respectivas tasas de infección, y además en los otros dos índices epidemiológicos básicos: morbilidad y mortalidad.

En la tabla I se observan las mejores estimaciones basadas en una revisión de datos provenientes de

estudios sobre el riesgo anual de infección en diferentes regiones del mundo en desarrollo (Canthen et al, 1988).

Como es sabido, el riesgo de infección tiene una relación directa con el número de casos infectantes en una comunidad. Styblo calculó que una incidencia de infección anual del 1 % produce una prevalencia de alrededor de 50 enfermos bacilíferos por 100.000 habitantes¹³ (aunque este cálculo ha sido modificado).

De todos modos, el conocimiento de las tasas de infección no es, en principio, suficiente para valorar la evolución epidemiológica de la tuberculosis. En este sentido resulta esencial conocer su tendencia.

Si el riesgo de infección en estos países disminuye el 5 % o más, seguramente el programa de control es relativamente válido, aunque no óptimo. Un descenso de esta cuantía asegura que el problema de la tuberculosis en una comunidad se reducirá a la mitad aproximadamente cada 14 años¹⁰.

Como queda reflejado en la tabla I, el riesgo es variable. Mientras en algún país éste experimenta un moderado descenso, en la mayoría permanece poco modificado en el tiempo o declina muy lentamente.

La morbilidad expresada, tanto en tasa de incidencia (número de pacientes que anualmente inician la enfermedad por 100.000 habitantes), como de prevalencia, es otro de los índices que también refleja la abismal distancia que separa a los países desarrollados de los denominados en desarrollo, en los que la tuberculosis continúa siendo una de las prioridades sanitarias.

Como la historia natural de la enfermedad nos indica que la principal fuente de infección la constituyen los pacientes con baciloscopia positiva, al valorar la incidencia se suele hacer una división en dos grupos: a) los pacientes con microscopia de esputo positiva, y b) otros pacientes que incluyen los que ofrecen resultados negativos al examen directo y los portadores de tuberculosis extrapulmonares.

Debido a que los niños presentan infrecuentemente baciloscopia positiva, la mayoría de las tuberculosis infantiles suelen incluirse en este segundo grupo. Pues bien, la incidencia, referida sobre todo a pacientes bacilíferos, refleja bastante fielmente la situación epidemiológica de un país en un momento determinado. Por otra parte, su seguimiento anual constituye un buen indicador de la tendencia que sigue la enfermedad, y en qué medida son eficaces las medidas de control^{11, 14}.

El aspecto más vulnerable de este índice es que pueden experimentar falsos aumentos, sobre todo al comienzo de su empleo, bien porque están localizándose enfermos que anteriormente no son diagnosticados o bien porque merced a una mayor motivación, mejor organización, etc., se logra un incremento de las declaraciones. De todos modos, lo habitual, en especial en países en desarrollo, es que la notificación-localización sea inferior a la real.

Por otra parte, resulta muy útil conocer este índice en relación con la edad, por cuanto la incidencia de casos bacilíferos en pacientes jóvenes de entre 15 y 29

TABLA I
Estimaciones de los riesgos de infección tuberculosa y sus tendencias en los países en desarrollo, 1985-1990*

Área	Riesgo estimado de infección tuberculosa %	Disminución estimada del riesgo de infección %
África	1,50-2,50	1-2
Subsahariana		
África del Norte y Asia Occidental	0,50-1,50	5-6
Asia	1,00-2,00	1-3
América del Sur	0,50-1,50	2-5
América Central y Caribe	0,50-1,50	1-3

* Tomada de Murray CJL, Styblo K, Rouillon A¹³

TABLA II
Estimación de la incidencia de tuberculosis con baciloscopia positiva en países en desarrollo (1990)

Área	Tasa de incidencia
África Subsahariana	103
África del Norte y Asia Occidental	54
Asia	79
América del Sur	54
América Central y Caribe	54

años es un signo muy revelador de la situación de la tuberculosis en un país, toda vez que traducen mejor los casos derivados de infecciones recientes¹⁻¹⁴. Esto es justamente lo que sucede en los países en desarrollo, mientras que en el Occidente desarrollado, la enfermedad se ha desplazado a pacientes de mayor edad, y es debida a reactividades endógenas a partir de infecciones sufridas muchos años atrás.

Utilizando las estimaciones del riesgo de infección reflejadas en la tabla I y el intervalo de confianza para la relación entre incidencia de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva y riesgo de infección, se ha podido calcular la situación en diferentes regiones (tabla II)¹³; estas cifras deben considerarse sólo como estimaciones aproximadas, que seguramente no reflejan la magnitud del problema.

Las formas de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, así como la tuberculosis extrapulmonar son más difíciles de cuantificar, pero se estima que suponen 1,22 casos por cada uno de los que presentan baciloscopia positiva¹³.

En la tabla III¹³ se expresa la incidencia de este segundo grupo (baciloscopia negativa y tuberculosis extrapulmonar) en las mismas regiones¹³.

En la tabla IV tomada de Farga¹⁴, exponemos los datos numéricos correspondientes al continente americano.

En ella se aprecia, como señala su autor, que sólo unos pocos países han podido disminuir la incidencia de la tuberculosis en más de un 5 % por año en el

TABLA III
Estimación de la incidencia de tuberculosis con baciloscopia negativa y formas extrapulmonares en los países en desarrollo (1990)

Área	Incidencia 100.000
África Subsahariana	126
África del Norte y Asia Occidental	66
Asia	96
América del Sur	66
América Central y Caribe	94

TABLA IV
Tuberculosis en América. Tasas de incidencia de baciloscopia directa positiva por 100.000 habitantes en 1989*

País	Incidencia*	País	Incidencia*
Canadá**	3,9	Chile**	24
Cuba**	4,9	Colombia***	25,8
EE.UU.	6,6	Brasil***	28,0
Costa Rica***	8,2	Paraguay***	33,0
Venezuela***	15,4	Nicaragua***	38,0
Uruguay**	16,6	Rep. Dominicana	44,0
Ecuador**	17,1	El Salvador***	47,5
Argentina**	18,1	Honduras***	48,9
México**	20,0	Haití***	83,0
Panamá***	20,6	Perú***	89,0
Guatemala**	23,3	Bolivia***	101

* Tasas de incidencia notificada de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva; ** países en los que hubo una reducción superior al 5 % de incidencia de notificación entre 1980-1990; *** países en los que no hubo una reducción apreciable o hubo un aumento de la incidencia notificada entre 1980-1989.

último decenio. Sin embargo, el bajo descenso, incluso el aumento, pueden ser sólo aparentes y deberse a una mejora en las tasas de notificación.

Recuerda Farga¹⁴ que la cobertura de los servicios de salud en la mayoría de los países de América Latina es de alrededor de la mitad de la población y existen zonas donde sólo se diagnostican entre un tercio y la mitad de los casos contagiosos. Incluso en los países, en los que la enfermedad está aparentemente controlada, existen grupos sociales, en especial en las grandes ciudades, en los que la tuberculosis puede alcanzar elevadas proporciones.

La mortalidad no es tan buen parámetro epidemiológico, en especial tras el advenimiento de la moderna quimioterapia. Lo que se debe fundamentalmente a la escasa fiabilidad de los datos, en especial en los países con una deficiente organización sanitaria. Sin embargo, hay autores como Farga¹⁴, que piensan que la mortalidad representa una especie de índice global, con errores habitualmente constantes para cada país, pero cuya tendencia en el tiempo puede dar una idea aproximada del impacto que están teniendo las medidas de control, en especial en los países de alta prevalencia. Por ello, la información más significativa es la que suministra la reducción anual de las tasas de mortalidad que, aunque con las lógicas limitaciones,

ponen de manifiesto la calidad y la eficacia con que se están aplicando los programas de quimioterapia y de control de la enfermedad en una región determinada.

En el momento actual, son los diagnósticos erróneos o demasiado tardíos los que propician la mayor parte de las muertes por tuberculosis. La mortalidad, por otra parte, se circunscribe cada vez más a grupos humanos marginales: alcohólicos, desarraigados o incumplidores del tratamiento¹⁵.

En cualquier caso, la diferencia entre las tasas de los países desarrollados y las que presentan las regiones más deprimidas de Sudamérica o África, muestra el largo camino que aún nos queda por recorrer.

Situación de la tuberculosis en España

La situación de la endemia tuberculosa en nuestra comunidad ha sido objeto de numerosos estudios que proporcionan los más dispares resultados, en especial tras la introducción de la moderna quimioterapia y la vacunación con BCG¹⁶.

Se ha llegado a sostener que existe un aumento de la tuberculosis en España, cuando la evolución epidemiológica natural, valorada globalmente, imposibilita su incremento total en nuestro país¹⁷.

Es cierto que la tuberculosis constituye todavía un serio problema de salud pública, cuando ya no debería serlo y que el declive de la infección no alcanza el de otros países desarrollados que aplican desde hace tiempo correctos programas de lucha. Es incuestionable, asimismo, que determinados grupos humanos, minoritarios pero muy impactantes, como los toxicómanos, el colectivo VIH/SIDA, pequeños núcleos de población marginada, etc, tienen una importancia progresivamente creciente, de manera especial en los barrios más desfavorecidos de las grandes urbes.

Una serie de hechos han propiciado, entre nosotros, una mayor sensibilización frente al problema⁸. La crisis económica que ha producido sectores de población desprotegida, sin trabajo, carentes de todo, en los que la enfermedad es, lógicamente, más frecuente o la irrupción de pacientes tuberculosos en hospitales generales, al ser suprimidos los centros monográficos especializados. Existe, por otro lado, una cierta sorpresa en la sociedad que ignoraba su auténtica importancia. Finalmente, el dramático aumento de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y sobre todo la entrada en escena del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con su negativa influencia sobre los infectados por el bacilo de la tuberculosis, están creando una justificada alarma que debe ser valorada sin embargo, en su justa medida.

Para evaluar con rigor la situación española es obligado analizar, aunque sea sumariamente, los conocidos índices epidemiológicos.

La mortalidad, aún cuando con cifras variables: 4,6, Bilbao¹⁸; 2,9, Madrid¹⁹; 3,5, Barcelona en 1989⁸, supera las que comunican los países avanzados, siempre inferiores al 2 por 100.000⁸, en los que por otra parte, se observa un desplazamiento de la tuberculosis respiratoria hacia la extrapulmonar. Además en estos paí-

ses, el problema queda cada vez más circunscrito a grupos marginados en los que se asocian un notable retraso diagnóstico y un mal cumplimiento terapéutico. Las cifras encontradas en autopsias y diagnósticos *postmortem* confirman nuestra desfavorable situación⁸, lo que sucede más frecuentemente en las formas atípicas y en los ancianos en los que la tuberculosis se presenta asociada a otras patologías. Farga¹⁴ ha matizado que, en general, el análisis de la letalidad (tanto por ciento de muertes sobre enfermos) puede ser muy revelador; los pacientes que fallecen pocos días después del diagnóstico reflejan deficiencias en los programas de localización de casos, en tanto que los que mueren después del primer mes sugieren fallos en los programas de tratamiento.

En cuanto a la morbilidad, expresada en la tasa de incidencia, disponemos de datos cada vez más próximos a la realidad, tras haberse llevado a cabo mejores valoraciones sobre todo en cuanto a la distribución por edades. Su comparación con las que comunican los países con buena organización sanitaria, nos sitúa otra vez como perdedores. Frente a las tasas de 10/100.000 habitantes e incluso inferiores de los países mejor situados, nuestras comunidades nos dan a conocer cifras más intranquilizadoras: Vizcaya 42,4 en 1985¹⁸; Castilla-León 34,2 en 1989²⁰; Barcelona ciudad 58,3 en 1988²¹, 51,1 en 1989²² y 56,6 en 1990²³; 43,4 en el Área 7, Centro de Cataluña 1990²⁴. Para el conjunto de España, la encuesta llevada a cabo por el grupo TIR en 1988²⁵ revela una tasa media de 36,5/100.000 habitantes, aunque con notables diferencias territoriales.

Un aspecto preocupante es que la distribución por edades nos es muy desfavorable comparativamente, lo que revela otra vez la auténtica dimensión de la endemia tuberculosa en nuestro medio. Datos deducidos de los ingresos hospitalarios (aun aceptando la distorsión que supone que ingresen más ancianos y marginados) y una serie de publicaciones de hospitales españoles confirman lo anteriormente afirmado. Se pone de manifiesto que el 45 % de los ingresos se sitúa entre los 21-40 años, en tanto que los mayores de 60 años representan una cifra inferior al 20 %^{18, 19, 26}. Esta distribución por edades también es comprobada, aunque con matices, por el Servicio de Epidemiología en el Instituto Municipal de la Salud de Barcelona²³ y por los autores del programa de prevención y control de la tuberculosis, Área 7, Centro Cataluña²⁴. El grupo TIR, trabajando sobre distintas comunidades españolas, ha aportado una distribución muy representativa²⁵ y otro tanto sucede con la información proporcionada por el SIM²⁷.

La conclusión extraída es que la tuberculosis en España se sitúa prioritariamente en edades comprendidas entre los 15 y 44 años y más selectivamente entre los 20-29 años, mientras que en países como el Reino Unido y EE.UU. afecta con preferencia a mayores de 45 y 55 años, respectivamente⁸.

Esta preponderancia de la enfermedad en adultos jóvenes está motivada, como se ha señalado también para otros países, por nuestro alto riesgo anual de

infección (RAI) que conduce a una elevada superinfección exógena de los ya infectados. Una utilización de la quimioterapia menos correcta de la que hubiera sido deseable, ha retrasado el declive del riesgo anual de infección y ha permitido que se contagien generaciones nacidas a partir de los años cincuenta que debieron haber eludido la infección.

Por contra, en la mayoría de los países de Occidente que nos preceden, la tuberculosis se produce básicamente por reactivación endógena en adultos y ancianos infectados años atrás. En esta última situación, los casos contagiantes en el ambiente son escasos y su repercusión es fácilmente controlable¹⁴.

Por otra parte, la infección VIH/SIDA está retrasando el desplazamiento de la tuberculosis hacia edades avanzadas por la desdichada circunstancia de que España tiene un alto índice de coinfección (VIH-tuberculosis), que afecta prioritariamente a pacientes comprendidos entre los 20-49 años^{28, 29}.

La distribución por sexos es bastante constante. Aproximadamente el 70 % de varones y el 30 % de mujeres, con independencia de la zona estudiada y el nivel socioeconómico⁸.

Infección

La incidencia anual de infección es la proporción de la población que será primariamente infectada o reinfectada con el bacilo de Koch en un año. Además del pasado, refleja el presente (por cuanto traduce las fuentes transmisoras) y hasta el futuro, por su directa relación con el número previsible de enfermos.

Habitualmente utilizamos el concepto de riesgo (riesgo anual de infección-RAI) con el complemento de su declive anual.

La relación del riesgo anual de infección con la incidencia de enfermos bacilíferos, con la meningitis tuberculosa en niños menores de 5 años y con los niveles de infección en las edades jóvenes, concede a este parámetro un extraordinario valor, reforzado porque no resulta influenciado por las notificaciones, ni otros factores de error.

Es preciso, no obstante, hacer el mayor énfasis en que, aún siendo un índice teóricamente excelente, puede no resultar de fácil aplicación práctica, sobre todo en determinados países, por cuanto aparece interferido por la posible existencia de micobacterias no tuberculosas y sobre todo por la vacunación BCG⁸. Se ha calculado que la posibilidad de que una reacción tuberculínica igual o superior a 6 mm en un vacunado español de 20-34 años sea de origen vacunal es muy alta.

El problema reviste especial interés en España con más de 14 millones de niños vacunados con BCG (con 5 millones en recién nacidos), vacunaciones llevadas a cabo a partir de 1965⁸.

Es por ello por lo que para el cálculo del riesgo anual de infección y su descenso, es ineludible actuar con exquisito rigor. Como prueba de la meticulosidad exigible a este tipo de estudios, basta recordar lo siguiente. En Barcelona fue suspendida la vacunación

BCG en 1974. Cuando varios años después se llevaron a cabo encuestas escolares, creyendo eludir la interferencia, no pudieron evitarse resultados distorsionados como consecuencia de la inclusión de niños vacunados procedentes de otras ciudades españolas. Por esta razón P. de March⁸ ha reconocido que los valores obtenidos no eran absolutamente correctos. Una vez corregidas estas interferencias, para 1987 calculó un RAI del 0,17 % con un declive del 8 %³⁰ que ha sido confirmado en un estudio posterior (1990), en el que se objetivó un RAI del 0,12 % con el mismo declive anual⁸.

El grupo TIR, en la encuesta realizada en 1988²⁵, encuentra que el 1 % de la población está infectada a los 6 años. El porcentaje sube al 3,91 % a los 14 años. Es preciso no obstante, hacer algunas matizaciones. A pesar del interés mostrado, no puede excluirse en el estudio la posibilidad de que estuvieran incluidos niños vacunados. Por otra parte, se comprobaron discrepancias en el número de unidades de tuberculina empleadas y en los criterios de positividad. A pesar de ello, el grupo citado acepta que los resultados obtenidos estarían muy próximos a la realidad, lo que indicaría un declive del riesgo de infección en torno al 7 % anual²⁵, que continúa siendo inferior al de otros países desarrollados y que nos coloca en una situación cada vez más desfavorable respecto a ellos.

Un valioso estudio de la prevalencia de la infección fue el llevado a cabo por P. de March en el Dispensario de Barcelona⁸ en un grupo de población no vacunada procedente de los más diversos lugares de España. Al comparar los resultados obtenidos con los correspondientes a Holanda pertenecientes al mismo año 1985, comprobó que en tanto las cohortes holandesas nacidas a partir de 1950 no se infectaron en su mayoría, no ocurrió lo mismo en España. Los niños holandeses de 0-14 años sólo estaban infectados en una proporción del 0,03 %. En los españoles de la misma edad, la cifra ascendía al 1,36 %. La prevalencia era del 4,12 % en la población holandesa de edades comprendidas entre los 15 y 54 años, mientras se elevaba al 16,10 % en los españoles de la misma edad. La explicación de estas diferencias es obvia: una quimioterapia antituberculosa correctamente aplicada en Holanda, y no tanto en España, redujo de forma drástica las fuentes de contagio en aquel país, lo cual ha tenido la esperada traducción en el riesgo de infección lógicamente más bajo que el que ha soportado nuestra comunidad.

La aplicación de un RAI de 0,12 estimado para España en 1990 a la tabla de Styblo y Sutherland nos lleva a la conclusión de que la tasa de incidencia debería ser de 7,2 pacientes bacilíferos (14,2 de tasa global) lo que resulta naturalmente insostenible. Un posterior análisis de las relaciones existentes entre el RAI y la tasa de incidencia de pacientes con frotis positivo, llevado a cabo en una serie de países, pone de manifiesto que a partir de 1983, a un RAI de 1,0 % le corresponde una incidencia superior a 60 bacilíferos por 100.000 habitantes. La nueva correlación en estos países, ligada por un lado a su densidad de

población y por otro a la intensidad de su índice de infección tuberculosa, oscila entre 1/140 y 1/280, por lo que si se ajustan sus cocientes por el método de regresión lineal por mínimos cuadrados, se establece una nueva relación de 1/178 que aplicada al RAI de 0,12 antes citado, proporciona una tasa de 21,4 enfermos con frotis positivo y una incidencia del 42,7 % de pacientes tuberculosos. La inclusión de las recidivas permitiría obtener la incidencia total⁸.

Perspectivas de futuro

Se han propuesto una serie de definiciones epidemiológicas; conceptualmente, la eliminación de la tuberculosis se define como la presencia de menos de un bacilífero por millón de habitantes al año, o una prevalencia de infección inferior al 1 %, en tanto que la erradicación supondría menos de un bacilífero anual por 10 millones o bien menos de un infectado por 1.000 habitantes^{8,9}.

Estas situaciones se consideran posibles en Holanda para los años 2025 y 2045. En EE.UU. se previó la eliminación para el año 2010. Pero si no se logra un importante incremento del declive actual será inevitable aceptar que esta fecha se retrasará considerablemente⁸. Lo que exigirá, como ha señalado De Snider³¹ imprimir una orientación nueva a los programas de lucha contra la tuberculosis, concentrado básicamente los esfuerzos de control sobre grupos minoritarios (grupos de alto riesgo), en los que se observan las más altas tasas de incidencia de enfermedad y en los que se acepta que la búsqueda activa de casos tiene una óptima relación coste/eficacia. En España, las previsiones parecen menos halagueñas. P. de March ha calculado⁸ que si se mantiene el actual declive del RAI en el 8 %, en el año 2000, este índice se habrá situado en el 0,054 que se traduciría en una tasa del 19,2, notablemente superior a la de otros países desarrollados.

Vamos a referirnos a algunos de los factores de riesgo y a analizar hasta qué grado puede ser previsible un retraso en la, hasta ahora esperada, evolución de la enfermedad tuberculosa^{8,9,14}.

Asociación VIH/SIDA

El deterioro progresivo de las respuestas inmunes que produce esta infección, particularmente de la inmunidad celular, afecta de forma dramática a la infección tuberculosa, lo que justifica la denominación de dúo maldito o pareja diabólica con la que se ha calificado la asociación³². Hoy se acepta que la infección VIH constituye el factor de riesgo más importante jamás documentado para desarrollar enfermedad tuberculosa en individuos infectados por el bacilo de Koch³³. Ha sido, sobre todo, a partir de 1988 cuando los Centers for Diseases Control (CDC) publicaron los datos finales del estudio supervisado llevado a cabo en 1986, el momento en el que se tuvo una visión clara del impacto global de la infección VIH sobre la incidencia de la tuberculosis en EE.UU. Sabido es

que, en ese país, se objetivó en 1986 un aumento del número de casos de tuberculosis notificadas respecto al año precedente. Esto sucedía por vez primera desde que se implantó el registro nacional³³⁻³⁵. En 1987 y 1988 se mantuvo la cifra o disminuyó levemente para volver a ascender de forma considerable en 1989³³. En cualquier caso es objeto de preocupación la responsabilidad de la infección VIH en esta evolución³⁶.

La repercusión que la infección por el VIH tiene sobre la situación epidemiológica de la tuberculosis parece depender de varios factores^{14, 37}: a) prealencia de la infección VIH y su tendencia; b) prevalencia de la infección tuberculosa entre los 15-49 años; c) riesgo anual de la infección tuberculosa y su tendencia; d) patrón de transmisión del VIH; e) riesgo de los coinfectados de desarrollar tuberculosis, y f) búsqueda de casos nuevos y recaídas de tuberculosis y, sobre todo, capacidad para curar los bacilíferos y, en general, medidas de control contra las dos epidemias.

Prevalencia de la infección por el VIH y su tendencia

Aun cuando es muy difícil disponer de información segura especialmente en países en desarrollo y por otra parte la definición de caso de SIDA es aún relativamente imprecisa y muy dependiente de los recursos diagnósticos de cada país, la OMS ha calculado que hay hoy día entre 8 y 10 millones de adultos y alrededor de un millón de niños infectados en el mundo^{14, 39}. De ellos entre el 2 y 8 % desarrollaría anualmente el síndrome completo de SIDA. Existen opiniones divergentes respecto al curso que seguirá la pandemia en todas las situaciones epidemiológicas posibles. El tiempo de doblaje o de duplicación en los casos notificados de SIDA sería un índice de la tendencia de la epidemia. Pues bien, se aprecia un retraso global de este tiempo de duplicación en los últimos años, que ha pasado de menos de un año en 1985-1986 hasta alrededor de 2 años recientemente^{14, 29}. Por el contrario se conoce el explosivo aumento que ha experimentado en África, cuyas tasas de SIDA pronto sobrepasarán los 100 casos por 100.000 habitantes, siendo ya superior a 200/100.000 en los grupos de edad entre 15-49 años, en algunas zonas¹⁴.

Asimismo se teme un rápido incremento en Asia, donde algunos grupos sociales presentan ya un alto índice de infección por el VIH. En EE.UU. se calcula que uno de cada 200 habitantes está ya infectado por el VIH. En Europa las tasas son menores, en tanto que en América Latina la situación es alarmante en un número creciente de países.

De todos modos, conviene puntualizar que aunque las estimaciones de la OMS son cada vez más reales, no sabemos con certeza el número total de infectados por VIH. Tampoco el número de individuos con prácticas de riesgo para contraer la infección. Asimismo, desconocemos la auténtica eficacia que tienen los programas preventivos para modificar las conductas de riesgo. Se ha resaltado³³ lo difícil que les resultan a determinados seres humanos los cambios de comportamiento sobre sexo, drogas, etc. Sólo algunos grupos,

como los homosexuales han modificado sus patrones de conducta en cuanto a medidas de prevención, con la consiguiente repercusión positiva.

Prevalencia de la infección tuberculosa entre la población de 15-49 años

Recordemos que la prevalencia de la infección tuberculosa depende del riesgo de infección hace 50 años y de su declive anual.

Pues bien, las ya conocidas bajas tasas que han conseguido los países desarrollados hacen suponer que en estos grupos de edad, la infección con VIH no tendrá virtualmente ninguna influencia sobre la eliminación de la tuberculosis^{37, 38}. Hay que aceptar, por otro lado, que las tuberculosis contagiosas diagnosticadas van a ser correctamente tratadas casi en todos los casos. El panorama es radicalmente distinto en los países en desarrollo, en muchos de los cuales entre un tercio y la mitad de la población está infectada por el bacilo de Koch o está expuesto a un considerable riesgo de infección. Si a ello unimos el bajo descenso del RAI llegamos a la conclusión de que, en las áreas donde el SIDA constituye un serio problema, el aumento del número absoluto de casos de tuberculosis parece inevitable^{37, 38}.

El SIDA ha sorprendido a algunos países en un mal momento epidemiológico¹⁴, cuando aún tienen una alta proporción de individuos infectados. Se produce además, la desdichada circunstancia de que en estos países, la tuberculosis predomina en estos grupos de edad (15-49 años) que son también los más proclives a infectarse por el VIH.

Riesgo anual de infección tuberculosa y su tendencia

Aunque, tal como acabamos de señalar, en los países con elevada prevalencia de coinfección se observa un incremento de la enfermedad tuberculosa, es previsible que la infección no aumentará en la misma proporción³⁷. Aunque si el RAI es elevado y no muestra tendencia a disminuir (extensas áreas del mundo subdesarrollado), puede experimentar un aumento propiciado por el exceso de casos de tuberculosis clínica, sobre todo si, como es de temer, la tasa de curación es baja³⁷.

Patrón de transmisión del VIH

Han sido descritos tres^{14, 37, 40}:

Patrón I. Se asocia a homosexuales y drogadictos endovenosos. Es el que se objetiva en EE.UU. y Europa.

Patrón II. Corresponde a la transmisión heterosexual.

Patrón III. Menos definido. Abarca las regiones en las que el SIDA es aún poco prevalente.

Entre estas tres formas de transmisión pueden darse todo tipo de combinaciones^{14, 40}.

Dentro del tipo I, el que afecta a homosexuales de EE.UU. y Europa, tiene escasa repercusión en el pro-

blema de la tuberculosis, dada la situación epidemiológica en estas áreas. Además, en este grupo concreto, la seroconversión está disminuyendo.

El grupo de ADVP es, en cambio, más conflictivo en relación con la tuberculosis. Se trata de un colectivo muy vulnerable y altamente infectado por el bacilo de la tuberculosis. Sin embargo, siendo como es, un grupo minoritario, no parece probable que interrumpa de forma importante la tendencia decreciente de la tuberculosis en los países desarrollados.

Por contra, la transmisión de tipo II sí va a suponer una muy desfavorable influencia en la situación de la tuberculosis dado que se presenta en países (África, Caribe y algunas áreas de América Latina), cuyas altas tasas de infección en la población adulta joven nos son conocidas. Por si fuera poco, el tiempo de duplicación de casos de SIDA es más corto en este patrón de transmisión y, por otra parte, las medidas preventivas han resultado hasta ahora menos eficaces que en el tipo I.

Es altamente preocupante que la transmisión heterosexual está creciendo en los países con altas tasas de tuberculosis, en las edades en las que predomina el SIDA¹⁴.

La OMS ha comunicado que desde 1990 el mecanismo de transmisión predominante en el mundo es el heterosexual.

Riesgo de los coinfectados de desarrollar tuberculosis

Es sobradamente conocido que el VIH es un virus linfotropo que actúa selectivamente sobre la célula diana: el linfocito CD4 al que infecta y destruye⁴¹. Lo que explica la reducción progresiva de esta población celular y la paralela disminución de la inmunidad.

Los macrófagos pueden resultar asimismo afectados por el virus¹⁴.

La inmunodepresión provocada por el VIH puede conducir a un aumento de la incidencia de tuberculosis por tres mecanismos^{14, 37, 38, 42}: a) reactivaciones endógenas a partir de primoinfecciones lejanas. En ausencia de graves depresiones de la inmunidad celular determinaría formas de tuberculosis cavitarias, bacilíferas y relativamente típicas; b) progresión de una infección tuberculosa reciente hacia la enfermedad. Da lugar a formas más atípicas, de más difícil diagnóstico, con tendencia a las diseminaciones hematógenas, en la línea de las formas graves de tuberculosis posprimaria de los niños; c) reinfecciones exógenas en sujetos previamente infectados que a favor de un mal momento de la inmunidad, desarrollan la enfermedad. Es probablemente menos frecuente que las dos primeras.

La OMS ha estimado que hoy día hay en el mundo más de 3 millones de seres humanos doblemente infectados¹⁴ aunque con grandes diferencias geográficas. Según cálculos recientes, entre el 8 y el 10 % de los coinfectados enfermarán cada año de tuberculosis. Obviamente, la mayor supervivencia de los infectados con el VIH condicionará un mayor número de enfermos tuberculosos.

Se piensa que entre los años 1990 y 2000 podrían producirse de 80 a 100 millones de nuevos casos de tuberculosis y entre 20 y 36 millones de muertes por esta enfermedad^{14, 33}, es decir, un número de casos varias veces superior al que, según los cálculos, producirá el SIDA en el mismo período. Esta casi increíble posibilidad confirma, una vez más, el gran problema de salud pública que constituye la tuberculosis en amplias zonas del mundo. Ello nos obliga a volcar en ellas todos nuestros recursos para evitar a toda costa que estas previsiones se hagan realidad.

Búsqueda de casos nuevos y recaídas de tuberculosis y sobre todo capacidad para curar a los bacilíferos y en general medidas de control contra las dos epidemias

La mejor manera de contrarrestar el aumento del número de casos de tuberculosis, provocados por la infección VIH, es localizar de forma rápida las formas contagiosas y tratarlas con la quimioterapia más efectiva, antes de que tengan oportunidad de transmitir la enfermedad.

Un esquema terapéutico de corta duración y relativamente económico, ha sido utilizado en Tanzania, Malawi, Mozambique y Nicaragua³⁷. En total 41.720 pacientes recibieron estreptomicina (S), isoniacida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (Z), durante 2 meses y una segunda fase de isoniacida y tioacetazona 6 meses más. Las tasas de curación confirmadas bacteriológicamente alcanzan al 85-90 % de los enfermos. Es cierto que para algunos autores⁵, la inyección diaria de S en pacientes con elevada prevalencia de VIH es motivo de preocupación. Además se han observado reacciones de hipersensibilidad de distinto grado atribuibles a la tioacetazona.

Movimientos migratorios

Otro grupo humano que, hipotéticamente, podría retrasar la prevista evolución de la tuberculosis, es el constituido por los emigrantes y refugiados, al que en los últimos años se presta especial atención. Procedentes por lo común de países de alta prevalencia de tuberculosis, se sabe que presentan una incidencia similar a la de sus países de origen, al menos durante los primeros 5 años de su nueva residencia¹⁴.

La inmigración constituye alrededor del 5 % de la población de Norteamérica y una cifra cercana al 3 % en los países prósperos de Europa. Aunque se ha considerado que podría retrasar algunos años la eliminación prevista de la tuberculosis, se acepta que con una buena utilización de recursos materiales y técnicos, no deben constituir un riesgo serio para la población receptora. Pero si durante años persiste la inmigración masiva desde países con elevada prevalencia, se podría retardar la erradicación de la tuberculosis algunos años⁹.

La conducta con estos grupos sociales debe ser la misma que la llevada a cabo en la comunidad autóctona: búsqueda activa de casos, tratamiento con pautas cortas y eficaces y correcto seguimiento.

Como tarea complementaria debe procurarse buen acceso a los centros, facilidades idiomáticas por parte del personal de salud, etcétera.

España ha recibido un considerable número de inmigrantes, pero dado el porcentaje que se encuentra en situación no regularizada y, por tanto, fuera de control sanitario, es difícil cuantificar su repercusión en la tuberculosis en nuestro país. De todos modos, si la corriente inmigratoria prosigue y teniendo en cuenta su origen geográfico y su casi imposible identificación y seguimiento puede suponer un cierto retraso en la evolución calculada de la enfermedad⁸.

Factores que podrían influir en la eliminación de la tuberculosis

Algunos factores pueden acelerar la eliminación de la tuberculosis. A la cabeza de ellos figura la localización de casos y su adecuado tratamiento quimioterápico. Como es aceptado, la localización pasiva de enfermos tiene el serio inconveniente de que proporciona diagnósticos demasiado tardíos, con lesiones avanzadas muy contagiantes para sus contactos. Por ello se busca una mayor eficacia con la localización activa, selectivamente dirigida a grupos de riesgo; hogares de ancianos o enfermos crónicos, hospitales psiquiátricos, establecimientos penitenciarios, sectores con altos índices de hacinamiento y precarias condiciones de vida: inmigrantes y refugiados infectados con el VIH, etcétera.

El tratamiento es el esencial y decisivo factor para romper la cadena epidemiológica disminuyendo el riesgo de infección. Para conseguir este objetivo es preciso tratar, idealmente, a todos los enfermos contagiosos o contagiosos en potencia que existan en una comunidad. Es obvio que deben ser utilizados esquemas terapéuticos abreviados cuya eficacia ha sido probada en estudios controlados. La quimioterapia debe ser supervisada por personal experto bien entrenado.

Medidas preventivas

Las medidas preventivas incluyen, aparte de la BCG recomendada por la OMS en los países en desarrollo¹⁴, la quimioprofilaxis (QP) con isoniácida, cuyas dos limitaciones importantes son el bajo cumplimiento y su potencial toxicidad hepática. En función de ellas debe ser utilizada en aquellas situaciones en las que la probabilidad de desarrollar la enfermedad es de tal entidad que la relación beneficio-riesgo es claramente favorable a su instauración¹⁴, como es el caso de los infectados por VIH con Mantoux ≥ 5 mm, los conversores de la reacción tuberculínea, fibróticos, miembros de familias con microepidemias, adictos a drogas por vía parenteral, silicóticos, y otros. Este criterio de utilización restringida es el actualmente mantenido en EE.UU.⁴³. En Europa tuvo desde siempre indicaciones limitadas dado su escaso impacto en la epidemiología de la tuberculosis⁴⁴. En los infectados por VIH con Mantoux ≥ 5 mm, y a pesar de algunas reticencias, viene recomendándose la QP con isoniácida durante un año⁴⁵.

Pero teniendo en cuenta las limitaciones de este proceder se están evaluando asociaciones con dos fármacos entre rifampicina, isoniácida y pirazinamida, con objeto de mejorar su eficacia y acortar su duración⁴⁶.

La utilización de dos fármacos puede resolver la indicación de la QP en el grupo de infectados VIH, dada la dificultad para identificar a los enfermos con lesiones extrapulmonares que en España alcanzan el 16,2 %⁴⁷ e incluso al 12,3 % de bacilíferos con radiografía de tórax normal⁴⁸.

No hay respuesta concluyente, sin embargo, a las tres cuestiones básicas: cuál es la asociación de fármacos más eficaz, cuántos fármacos son necesarios y durante cuánto tiempo⁴⁶.

Así pues, la irrupción de la infección VIH/SIDA, amenaza con modificar sustancialmente la evolución natural de la tuberculosis de modo especial en el mundo subdesarrollado.

La influencia negativa es tan grande que está rompiendo el equilibrio entre el bacilo tuberculoso y su huésped humano que existía antes de la era de la quimioterapia⁴². Por ello persiste la necesidad de incrementar la investigación en la prevención y el tratamiento de la tuberculosis; investigación básica, investigación clínica, investigación epidemiológica e investigación conductual⁴⁹. La enfermedad se está desplazando de los países desarrollados a los países en vías de desarrollo, en los que las condiciones socioeconómicas favorecen su persistencia, aunque sin olvidar que también en algunas grandes ciudades del mundo occidental, existen determinados grupos humanos en los que se está detectando un sorprendente exceso de casos^{23, 50}.

Existe un acuerdo unánime en que los pacientes tuberculosos infectados por VIH/SIDA, responden asimismo bien a los esquemas terapéuticos de eficacia probada. Sin embargo, su tratamiento puede no ser sencillo por la eventual aparición de resistencias iniciales, de otras complicaciones infecciosas y de efectos adversos a la medicación. Además, en especial en el grupo de los toxicómanos, son mucho más frecuentes las irregularidades del tratamiento e incluso los abandonos. Por esta razón, algunos autores abogan por el tratamiento intermitente y supervisado de forma agresiva.

Mientras el VIH no sea controlado, seguirá ensombreciendo el porvenir de la tuberculosis. Sin embargo, la utilización de los mejores recursos tecnológicos, que están aportando lentos, pero decisivos avances en el campo de la biología molecular y la virología básica, el trabajo generoso y el siempre inagotable ingenio del hombre, constituyen un mensaje de esperanza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farga V. Tuberculosis. Santiago de Chile: P T Mediterránea, 1989.
2. Leowski J. Control de la tuberculosis. Pasado, presente y futuro. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1988; 63:43-45.

3. Kochi A. Programas gubernamentales de intervención sobre la infección VIH/Tuberculosis. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1991; 66:35-38.
4. Tuberculosis Control and Research Strategy. WHO/TB 1991; 1:157.
5. Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990; 335:387-389.
6. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991; 72:1-6.
7. Styblo K. Estudio y evaluación epidemiológica de la situación actual de la tuberculosis en el mundo y particularmente del control de la tuberculosis en los países en desarrollo. *Bol Un Int Enf Resp* 1988; 63:41-47.
8. March P de. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:463-472.
9. Styblo K. La eliminación de la tuberculosis en Holanda. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1990; 65:54-61.
10. Styblo K. Selected papers. *Epidemiology of tuberculosis* 1991; 24:
11. Veen J. Métodos de detección de la tuberculosis en Holanda. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1990; 65:74-76.
12. Sbarbaro JA. Eliminación de la tuberculosis o de los Programas de Control de la Tuberculosis. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1990; 65:52-53.
13. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis en los países en desarrollo: magnitud, intervenciones y costos. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1990; 65:6-26.
14. Farga V. Tuberculosis 2a ed. Santiago de Chile: P.T. Mediterránea, 1992.
15. Centers for Disease Control. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in United States. *MMWR* 1989; 38:1-25.
16. March P de. La evolución de la tuberculosis en Barcelona. 60 años de observación, 1921-1981. *Rev Enf Tórax* 1981; 121:53-88.
17. March P de. El control y la profilaxis de la tuberculosis. Su aplicación actual en España. *Perspectivas. Arch Bronconeumol* 1988; 4:151-156.
18. Garros Garay J, Iturriaga Mendicote A, García Sainz E. Estudio de 1.096 casos de tuberculosis pulmonar en Vizcaya. Años 1982-1987. *Arch Bronconeumol* 1990; 26:199-203.
19. Prieto S, Guillen V, García-Ruiz E, Fernández-Sáenz R, Palenque E, Garzón A. Enfermedad tuberculosa en un hospital general. A propósito de 445 casos. *Enf Inf Microbiol Clin* 1990; 8:261-262.
20. Anónimo. Casos, tasas de incidencia e índices epidemiológicos de las enfermedades de declaración obligatoria, años 1987-1989. *Bol Epidem Castilla y León* 1990; 6:3.
21. Cayla JA, Jansa JM, Plasencia A, Cuchi E, Díez E, Batalla J. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Barcelona. Barcelona: Publicacions de l'Institut Municipal de la Salut, 1989.
22. Cayla JA, Artazcoz L, Plasencia A, Jansa JM, Díez E. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Barcelona. Resultats de l'any 1989. Barcelona: Publicacions de l'Institut Municipal de la Salut, 1990.
23. Cayla JA, Jansa JM, Plasencia A, Díez E. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Barcelona. Resultats de l'any 1990. Barcelona: Institut Municipal de la Salut, 1991.
24. Prevenció i Control de la Tuberculosis. Àrea de Gestió 7, Centre, Catalunya. *Memories*, 1990 (en prensa).
25. Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultado de las encuestas realizadas por el grupo TIR en 1988. Grupo de Trabajo Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:202-209.
26. Pina-Gutiérrez JM, Bravo Orellana H, Espinar Martín A, Miret Cuadras P. Estudio comparativo de dos grupos de enfermos tuberculosos ingresados en 1966 y 1976. *Arch Bronconeumol* 1979; 15:151-154.
27. Anónimo. Infecciones por micobacterias notificadas al BMS 1988-89. *Bol Microbiol Sem* 7-8/90:1-4.
28. March-Ayuela P de. Tuberculosis y SIDA. Situación en España. *Perspectivas. Rev Clin Esp* 1990; 186:365-368.
29. March P de, García González A. La evolución de la infección VIH-SIDA en los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* (en prensa).
30. March-Ayuela P de. Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:815-820.
31. Snider DE. Reorientación de los programas de control de la tuberculosis en Estados Unidos. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1989; 64:25-26.
32. Chretien J. Tuberculosis y VIH. El duo maldito. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1991; 65:27-30.
33. Murray JF. Tuberculosis e infección por virus de la inmunodeficiencia humana durante la década del 90. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1991; 66:21-25.
34. Reichman LB. Infección por VIH. Un nuevo rostro de la tuberculosis. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1988; 63:20-28.
35. Reynard J, Mc Donald G, Gnana Sunderan. Tuberculosis in the elderly. En: Simmons DH, ed. *Current Pneumology*. 1989; vol. 10.
36. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PJ, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:1.644-1.650.
37. Styblo K. Impacto de la infección VIH en la epidemiología mundial de la tuberculosis. *Bol Un Int Tub Enf Resp* 1991; 66:27-33.
38. Styblo K, Enarson DA. The impact of infection with human immunodeficiency virus on tuberculosis. Recent advances in respiratory medicine. Ed D. M. Mitchell 1991.
39. Soriano V, González Lahoz J. ¿Qué individuos infectados por el VIH progresan más rápidamente a SIDA? *Rev Clin Esp* 1991; 189:386-389.
40. Farga V. Sida y tuberculosis: confluencia de dos epidemias. I Jornadas de actualización en tuberculosis. Las Palmas de Gran Canaria, octubre, 1990.
41. Miedema F, Tersmette M, Van Lier R. AIDS pathogenesis: a dynamic interaction between HIV and the immune system. *Immunol Today* 1990; 11:293-296.
42. Styblo K, Enarson DA. Epidemiology of tuberculosis in HIV prevalent countries. *Selected papers. Epidemiology of Tuberculosis* 1991; 24.
43. Core Curriculum on Tuberculosis. Division of Tuberculosis Control. New York Center for Prevention Services, Center for Disease Control Atlanta, Georgia and the American Thoracic Society, junio, 1990.
44. March P de, Espinar A, Gatón A, Pina JM, Rey R, Vidal R. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones del grupo TIR (Tuberculosis e infecciones respiratorias). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *SEPAR Arch Bronconeumol* (en prensa).
45. Preventive tuberculosis. Chemotherapy among persons infected with human immunodeficiency virus. WHO/TUB/AIDS 1991; 1.
46. March-Ayuela P de. ¿Puede acortarse la quimioprofilaxis de la tuberculosis? A la búsqueda de una quimioprofilaxis de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:210-213.
47. Anónimo. Vigilancia del SIDA en España. Situación a 21 de diciembre de 1990. 2a Parte. *Bol Microbiol Sem* 1990; 49-50:1-3.
48. Navarro V, Guix J, Juan G et al. Tuberculosis pulmonar con radiografía de tórax normal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Int Microbiol Clin* 1991; 9:26-29.
49. Murray JF. The white plague: down and out, or up and coming? *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1.788-1.795.
50. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:745-749.