

## Errores diagnósticos relacionados con la tuberculosis en enfermos hospitalizados

J.E. Ollé Goig

Asociación Catalana para la Prevención y Tratamiento de la Tuberculosis en el Tercer Mundo (ACTMON). Barcelona. Antíguo representante y asesor médico en Bolivia de la Asociación Alemana de Ayuda al Enfermo de Lepra (DAHW).

**OBJETIVO:** Evaluar si los enfermos hospitalizados erróneamente por tuberculosis (TB) cuando no la padecían, o por otra enfermedad cuando sólo padecían TB, se podían haber diagnosticado inicialmente de forma correcta.

**MÉTODOS:** Revisión de los registros hospitalarios de los enfermos ingresados con diagnósticos erróneos a partir de un estudio transversal observacional de todos los enfermos internados en la sala TB del Hospital San Juan de Dios de la ciudad de Santa Cruz, Bolivia, durante 28 meses consecutivos.

**RESULTADOS:** Entre los 650 enfermos ingresados se diagnosticaron erróneamente 64 enfermos (9,8%). Al ser internados, toda la información clínica fundamental estaba registrada en las historias de 10 enfermos (15,6%) y en el examen físico de 28 (43,8%). La historia clínica y el examen físico completos y la interpretación correcta de la radiografía habría identificado correctamente el diagnóstico en 34 enfermos (53,2%) y lo habría sugerido en otros 23 (35,9%). Dicha información más los resultados de la baciloscopia habrían podido determinar la presencia o no de TB en 32 enfermos (50,0%) y sugerida en otros 27 (42%).

**CONCLUSIÓN:** La utilización cuidadosa de los instrumentos esenciales de diagnóstico podrá evitar errores clínicos importantes relacionados con la TB antes del ingreso de los enfermos en una sala especializada.

**Palabras clave:** Tuberculosis. Diagnóstico. Hospital.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 515-518)

*La información clínica que se obtiene mediante una historia clínica cuidadosa y un examen físico dirigido es mucho más valiosa que los análisis de laboratorio.*

Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine.* Boston, Toronto, Londres: Little, Brown and Co., 1991.

### Introducción

Es una situación paradójica el que, hoy día, a pesar de los regímenes terapéuticos muy efectivos que existen, la tuberculosis (TB) siga siendo un problema de salud importante en la mayoría de los países de escasos recursos económicos<sup>1</sup>.

Correspondencia: Dr. J.E. Ollé Goig. Amigó, 76. 08021 Barcelona.

Recibido: 11-1-2000; aceptado para su publicación: 2-5-2000.

### Diagnostic errors related to tuberculosis among hospitalized patients

**OBJECTIVE:** To assess whether diagnostic error could have been avoided for patients who were mistakenly hospitalized for tuberculosis (TB) when in fact TB was not present or who were mistakenly hospitalized for another disease when they in fact had TB.

**METHODS:** This cross-sectional, descriptive study examined the medical records of all patients admitted to the TB ward of Hospital San Juan de Dios (SJD) in Santa Cruz, Bolivia over a period of 28 consecutive months.

**RESULTS:** Sixty-four (9.8%) of the 650 patients admitted were diagnosed incorrectly. Upon admission, all relevant information was recorded in the medical histories of 10 patients (15.6%) and at the physical examination of 28 patients (43.8%). Taking of a full medical history, performing a complete physical examination, and correctly interpreting the chest film would have led to correct diagnosis for 34 patients (53.2%) and would have been suggestive for 23 (35.9%) more. Such information plus the results of a sputum smear examination could have established or ruled out the presence of TB for 32 patients (50.0%) and suggested the appropriate diagnosis in another 27 patients (42%).

**CONCLUSION:** The careful use of basic diagnostic tools could prevent serious clinical errors related to TB before such patients are admitted to a specialized ward.

**Key words:** Tuberculosis. Diagnosis. Hospital.

Una publicación de la Organización Panamericana de la Salud indica que en el continente americano durante el período 1990-1996 el número absoluto de enfermos (todas las formas de TB) se incrementó en un 11%, y el de enfermos con TB pulmonar y baciloscopia positiva en un 10%, mientras que las tasas anuales de notificación de casos se mantuvieron estables en un 31/100.000 y un 17/100.000, respectivamente, lo que sugiere una elevada subnotificación<sup>2</sup>.

Se estima que Bolivia es uno de los países con una de las incidencias de TB más elevadas de Iberoamérica (> 85/100.000 casos por año)<sup>2</sup> y, en ese país, el departamento de Santa Cruz (alrededor de 1,6 millones de habitantes) notifica una de las tasas de detección más importantes (todas las formas de TB en 1996: 220/ 100.000) y, al mismo tiempo, una de las tasas de curación más bajas (75%)<sup>3</sup>.

En la ciudad de Santa Cruz, la principal sala de internamiento de enfermos adultos con TB se encontraba casi

permanentemente ocupada. La mortalidad de los enfermos ingresados era alta y había un número importante de enfermos que habían ingresado con diagnósticos equivocados<sup>4</sup>. Con el objetivo de evaluar si se podían haber evitado estos errores, aplicando algunos instrumentos diagnósticos básicos e interpretando correctamente sus resultados, realizamos el presente estudio.

### Pacientes y métodos

El Hospital San Juan de Dios tiene 276 camas y es el mayor hospital público de la ciudad de Santa Cruz, la capital del departamento del mismo nombre. La sala de neumología (sala 7) consta de 38 camas, repartidas en dos salas comunes para varones y en habitaciones de 2 a 4 camas para mujeres; no existe ninguna medida especial de aislamiento pero debido al caluroso clima, las ventanas están abiertas y los espacios muy aireados. Los enfermos ingresados provienen del servicio de urgencias y de los servicios de atención externa del hospital; ocasionalmente, se transfiere a la sala 7 a algún enfermo ya hospitalizado en otros servicios del hospital. No hay reglas definidas sobre cuándo internar a un enfermo con TB, y es el médico que lo evalúa quien toma la decisión, generalmente, sin consultar previamente con los responsables de la sala 7.

A partir de un estudio transversal observacional de los enfermos internados en dicha sala durante un período de 28 meses<sup>4</sup>, revisamos los historiales clínicos y las radiografías de los enfermos internados en el Hospital San Juan de Dios con un diagnóstico inicial de no TB y que se habían transferido a la sala 7 al comprobar que padecían TB (falso no TB [FnTB]), y de los enfermos internados en la sala 7 con un diagnóstico de TB y que luego se demostró que padecían otra patología, sin padecer TB (falso TB [FTB]), para analizar si se hubieran podido evitar estos errores diagnósticos con los instrumentos que se habían utilizado o deberían haberse utilizado.

Al examinar el registro hospitalario, revisamos para cada enfermo la historia clínica y el examen físico del ingreso. Para ello se comprobó en las hojas hospitalarias impresas para este fin (antecedentes patológicos, historia familiar, enfermedad actual, revisión de sistemas y examen físico) si se habían rellenado completamente y se compararon con las obtenidas en la sala 7. Verificamos si se habían solicitado baciloscopias y su resultado, y se estudiaron las radiografías. Comprobamos si al finalizar la hospitalización el enfermo seguía en vida o había fallecido y evaluamos si el diagnóstico correcto se podía haber alcanzado inicialmente y si se hubiera podido diagnosticar o descartar la TB.

### Resultados

Durante el período del estudio se internó a 650 enfermos. Al ingreso, 586 (90,2%) tenían un diagnóstico correcto y en 64 (9,8%) el diagnóstico era incorrecto: 55 enfermos (85,9%) con FTB y 9 enfermos (14,1%) con FnTB. Los enfermos FTB tenían una edad media de 42,4 años (DE: 21,0) y los enfermos FnTB, 34,6 años (DE: 16,7). Treinta y seis enfermos FTB (65,4%) y cinco FnTB (55,5%) eran varones. Los enfermos FTB estuvieron internados una media de 12,2 días (DE: 18,2) y los FnTB 12,3 días (DE: 12,3). Del total de 650 enfermos 111 (17,1%) fallecieron durante su hospitalización; entre los 64 enfermos ingresados con un diagnóstico incorrecto 27 (42,4%) fallecieron; la mortalidad de los enfermos diagnosticados incorrectamente fue significativamente mayor: de los enfermos FTB 19 (34,5%)

TABLA I  
Resultado de la evaluación de los registros clínicos, baciloscopias y radiografías de 64 enfermos internados en la sala 7 del Hospital San Juan de Dios con un diagnóstico equivocado

Variable/Categoría	Falso TB		Falso no TB		Total	
	N	%	N	%	N	%
	55	86	9	14	64	100
Historia clínica incompleta	46	84	8	88	54	84
Examen físico incompleto	29	53	7	78	36	56
Radiografía de tórax						
No se obtuvo	1	2	0	—	1	1,7
Anormal	44	80	9 <sup>a</sup>	100	53	82
Normal	10	18	0	—	10	16
Baciloscopia de esputo						
No se obtuvo	9	16	3	33	12	19
Positiva	0	—	5	55	5	8
Negativa	46	84	1	11	47	73
¿Posibilidad de sospechar el diagnóstico correcto?*						
Sí	26	47	8	89	34	53
No	7	13	0	—	7	11
Probable	22	40	1	11	23	36
¿Posibilidad de diagnosticar o descartar TB?***						
Sí	24	43,6	8	88,9	32	50,0
No	5	9,1	0	—	5	7,8
Probable	26	47,3	1	11,1	27	42,2

\*Tomando en consideración la historia clínica y el examen físico completos y la interpretación correcta de la radiografía; \*\*Tomando en consideración además el resultado de la baciloscopia; <sup>a</sup>Las nueve radiografías de tórax eran compatibles con tuberculosis; TB: tuberculosis.

fallecieron ( $p < 0,01$ ) y de los enfermos FnTB ocho (88,9%) fallecieron ( $p < 0,01$ ).

En la tabla I se indica el resultado de la evaluación de los registros hospitalarios, de las baciloscopias y de las radiografías de los enfermos internados con diagnósticos incorrectos. La historia clínica de 54 enfermos (84,4%) y el examen físico de 36 (56,3%) estaban incompletos. Si toda la información de que se disponía al internar al enfermo se hubiera tenido en cuenta y analizado correctamente se hubiera podido hacer el diagnóstico correcto de 34 enfermos (53,1%) y sospecharlo en otros 23 enfermos (35,9%); tan sólo en 7 enfermos (10,9%) no se hubiera podido sospechar el diagnóstico correcto. Con los mismos instrumentos diagnósticos más los resultados de los exámenes baciloscópicos se hubiera podido diagnosticar o descartar la TB en 32 enfermos (50,0%) y sospechar su presencia o ausencia en otros 27 (42,2%); no se hubiera podido determinar, únicamente, en 5 enfermos (7,8%).

### Observaciones clínicas

#### Falso TB (FTB)

*Linfoma no hodgkiniano.* Un varón de 76 años fue ingresado por hemoptisis, "probablemente debida a TB". Desde hacía varias semanas sufría anorexia, cansancio, cefalalgia y fiebre; al ser interrogado cuidadosamente el enfermo describió varios episodios, no de hemoptisis sino de epistaxis. El examen físico demostró múltiples nódulos cervicales, supraclaviculares y axilares y hepa-

tomogalía. La radiografía de tórax demostró densidades perihiliares bilaterales. El hematócrito era del 29% y el recuento leucocitario 61.000 l con un 82% linfocitos. El diagnóstico de la biopsia de un nódulo cervical fue de linfoma no hodgkiniano o leucemia linfocítica crónica. Se transfirió el enfermo a otro servicio.

*Neurofibromatosis.* Una paciente de 16 años fue ingresada por TB pulmonar y ganglionar. Unos pocos días antes de su ingreso la enferma había notado febrícula, anorexia y tos seca. El examen físico evidenció múltiples nódulos subcutáneos en cuello, brazos y columna dorsal, y máculas “café con leche” en la espalda y brazos que la paciente afirmó haber tenido siempre. Se determinó que una imagen nodular hiperdensa que se visualizaba en la radiografía del tórax en el área del lóbulo superior derecho era debida a una de las masas subcutáneas; los exámenes de laboratorio fueron normales y dos baciloscopias de esputo fueron negativas. El examen histológico de unos de los nódulos del brazo confirmó el diagnóstico de neurofibromatosis. La paciente fue dada de alta sin tratamiento.

*Abscesos pulmonares múltiples.* Un preso fue ingresado por TB pulmonar. El enfermo estaba caquético, con fiebre elevada y tosía con abundante expectoración purulenta y maloliente. La revisión del registro hospitalario demostró que había estado ingresado tres veces con síntomas parecidos durante los dos últimos años. La radiografía tomada durante el primer ingreso demostraba una cavidad con un nivel líquido aéreo en el campo pulmonar medio izquierdo. A pesar de que múltiples baciloscopias de esputo habían sido negativas en todos los ingresos, siempre se había dado de alta al enfermo con tratamiento anti-TB. Una nueva radiografía demostró múltiples cavidades con niveles líquidos aéreos que ocupaban todo el campo pulmonar izquierdo; tres baciloscopias de esputo fueron negativas. Se administraron antibióticos y después de varias semanas el enfermo fue dado de alta. En el centro penitenciario se interrumpió la administración de antibióticos y el enfermo murió 2 meses más tarde.

#### *Falso no TB (FnTB)*

*Cólera.* Ya hemos descrito el caso de una enferma con TB pulmonar, de la columna lumbar y de las glándulas suprarrenales que fue diagnosticada de cólera y murió de una crisis addisoniana<sup>5</sup>.

*Fiebre tifoidea.* Una paciente de 17 años fue ingresada en la sala de medicina interna por posible fiebre tifoidea. La enferma relató haber tenido fiebre, anorexia, diarrea, mareos, dolor abdominal y disnea de esfuerzo de un mes de duración; fue transferida a nuestro servicio al comprobarse en la radiografía de tórax, tomada una semana después de su ingreso, infiltrados bilaterales y cavidades en los lóbulos superiores. La enferma se quejaba de fuerte dolor abdominal; estaba pálida, caquética y disneica y el abdomen estaba blando pero distendido. El hematócrito era del 17% y el recuento

leucocitario 7.900 l; una baciloscopia de esputo dio 3+ para bacilos ácido-alcohol resistentes. La enferma falleció un día más tarde. El examen necrópsico demostró TB pulmonar y múltiples abscesos por TB en el bazo.

*Síndrome de Guillain-Barré.* Un varón de 23 años había estado ingresado en el servicio de neurocirugía el mes anterior aquejado de debilidad en ambas piernas. Se le administraron corticoides para un síndrome de Guillain-Barré y dado de alta una semana más tarde. El paciente fue readmitido con los mismos síntomas 4 semanas más tarde y se continuó la administración de corticoides. Al obtenerse una radiografía de tórax y detectarse infiltrados miliares que afectaban a la totalidad de ambos pulmones el paciente fue transferido. Pudimos localizar el registro hospitalario antiguo que demostró que el paciente había estado ingresado 10 meses antes con una TB pulmonar con baciloscopia positiva; el paciente había abandonado el hospital sin tratamiento. En la sala 7 la exploración física demostró incontinencia de esfínteres, debilidad marcada de ambas piernas con arreflexia y anestesia. Los estudios radiológicos y una tomografía axial computarizada (TAC) demostraron un absceso paraespinal lumbar. El enfermo murió 3 días después.

#### **Discusión**

A pesar de que los regímenes anti-TB se han acertado de forma significativa en las últimas décadas, el camino que el enfermo debe recorrer para alcanzar su curación es largo y tortuoso. El modelo que propuso Piot hace más de 30 años todavía es válido<sup>6</sup>. El personal de salud interviene, directa o indirectamente, en los ocho pasos descritos para llegar a la meta deseada. No obstante, se ha considerado, tradicionalmente, que es la adherencia de los pacientes a su tratamiento (paso 7) el problema fundamental que impide obtener elevadas tasas de curación y, en cambio, se ha prestado escasa atención al comportamiento del personal que administra dicho tratamiento (pasos 1-6). Y, así, un tratado de TB reciente dedica un capítulo entero a la adherencia de los pacientes al tratamiento y afirma que “obtener la cooperación del enfermo con el régimen prescrito sigue siendo uno de los mayores obstáculos en la provisión de una atención sanitaria efectiva”, pero ni siquiera menciona que son la actitud, el conocimiento y el quehacer del personal sanitario los que determinarán su calidad<sup>7</sup>.

Después de haber detectado errores importantes al diagnosticar la TB, al prescribir su tratamiento y en el seguimiento de los enfermos (pasos 2 y 5) en un hospital rural de Haití<sup>8</sup> y entre los médicos de la ciudad de Santa Cruz<sup>9</sup>, propusimos que la observación directa de los médicos (DOD) –médicos, en este caso, incluía a todo el personal de salud responsable de la atención de los enfermos de TB– fuera siempre parte esencial del tratamiento acertado estrictamente supervisado (DOTS o TAES)<sup>10</sup>; otro autor ha denominado DOP (programa observado directamente) a esta supervisión del personal sanitario<sup>11</sup>.

Los errores de diagnóstico tienen lugar en el mismo inicio del camino a la curación de la TB y, por ello, pueden no detectarse hasta que la enfermedad está ya

en una fase avanzada. En este estudio encontramos que la información que se podía obtener con los instrumentos diagnósticos más esenciales (y de bajo coste) que disponía el médico (la historia clínica y el examen físico) no se obtenía, no se registraba o no se interpretaba correctamente en un número importante de enfermos ingresados con diagnósticos equivocados. Otros dos instrumentos de diagnóstico fácilmente asequibles en el hospital (los exámenes baciloscópicos y radiográficos) tampoco se aplicaban adecuadamente, al no solicitarse, no interpretarse correctamente o no tenerse en cuenta los resultados. Estos errores pueden tener unas consecuencias graves. Por un lado, a los enfermos FTB se les prescribía medicamentos anti-TB que no necesitaban y la enfermedad que padecían no recibía atención, o la recibía tarde, tal como sugiere su elevada mortalidad. Por otro lado, la casi totalidad de los enfermos FnTB transferidos a la sala 7 fallecieron. Ello puede representar la punta del iceberg, ya que otros enfermos ingresados en condición menos grave, o de curso menos rápido, es probable que sean dados de alta sin el tratamiento anti-TB correspondiente y no sean detectados. La atención inadecuada a los enfermos de TB no es infrecuente y tampoco exclusiva de las áreas con pocos recursos<sup>12-15</sup>. El consumo de medicamentos anti-TB de forma no controlada a incorrecta tiene unos efectos peligrosos ya desde el punto de vista clínico, para el enfermo, como del de la salud pública, para la población, ya que puede inducir a la selección de los bacilos resistentes, a la necesidad de tratamientos más complicados, más prolongados y de mayor coste y a un pronóstico grave<sup>15-17</sup>. Diversos estudios llevados a cabo en 1994-1997 han demostrado que Bolivia tiene tasas de resistencia primaria y adquirida a los medicamentos anti-TB de las más elevadas del continente americano<sup>2,18</sup>.

Varios factores pueden contribuir a los errores clínicos detectados al atender a los pacientes con una enfermedad tan frecuente en Bolivia como la TB. El fuerte estigma social que la TB todavía conlleva<sup>19</sup> puede influir en la dificultad que existe para obtener una historia clínica precisa y completa al provocar una actitud de negligencia por parte de los médicos de un hospital de referencia. La falta de un incentivo económico, al ser el diagnóstico y el tratamiento obligatoriamente gratuitos en todas las instituciones públicas, puede constituir otro factor que contribuya a la baja prioridad dada a esta enfermedad por el personal facultativo. Por otra parte, un médico, ante el diagnóstico incierto, en un paciente sin medios económicos, puede estar tentado en hacer un diagnóstico de TB y de esta forma obtener medicamentos gratuitos para el enfermo.

Esta situación debe corregirse de forma urgente. Es necesario llevar a cabo campañas de información y educación para que mejoren los conocimientos de la población sobre la TB y sobre el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT); ello debería disminuir el miedo y el rechazo que esta enfermedad acarrea aún en la sociedad boliviana<sup>19</sup>. Hay que difundir y explicar al personal de salud, en general, y a los médicos, en particular, la publicación de la Organización Mundial de la Salud *Guía para los Programas Nacionales*<sup>20</sup> y el

Manual del PNCT. Se deberían desarrollar herramientas para evaluar el trabajo del personal facultativo, especialmente el que trabaja en instituciones públicas y que participa en el PNCT. Es importante que el PNCT coordine dentro del Hospital San Juan de Dios y otros centros de salud un sistema de formación continuada y de supervisión del personal, así como una revisión periódica de los registros clínicos y de laboratorio y de los exámenes radiológicos. Así mismo, sería deseable instaurar un sistema de incentivos que premien y estimulen el buen quehacer del personal de salud en relación al PNCT.

Si no somos capaces de cambiar la percepción y la actitud de la comunidad hacia la TB, y de aquellos que deben controlarla, esta enfermedad, no solamente seguirá en el futuro constituyendo un problema de salud importante, sino que nos indicará que la pobreza y la injusticia social siguen prevaleciendo en el mundo<sup>21,22</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991; 72: 1-6.
2. Organización Panamericana de la Salud. El control de la tuberculosis en las Américas. *Boletín Epidemiológico OPS* 1998; 19: 1-8.
3. Programa Nacional de Vigilancia y Control de la Tuberculosis. Informe 1996. La Paz, Bolivia: Secretaría Nacional de Salud, 1997.
4. Ollé-Goig JE, De la Puente ML. Estudio de los enfermos ingresados en una sala de tuberculosis de un hospital en Santa Cruz. *Carta Médica AIS* 1998; 13: 14-18.
5. Ollé-Goig JE. Addisonian crisis diagnosed as cholera. *Trop Doctor* 1998; 28: 59-60.
6. Dujardin B, Kegels G, Buvé A, Mercenier P. Tuberculosis control: did the programme fail or did we fail the programme? *Trop Med Inter Health* 1997; 2: 715-718.
7. Earnest M, Sbarbaro JA. Tuberculosis: adherence to regimens and directly observed therapy. En: Rom WN, Garay SM, editores. *Tuberculosis*. Boston: Little, Brown and Co., 1996; 927-934.
8. Ollé-Goig JE, Álvarez J. Tuberculosis. *Trop Doctor* 1994; 24: 34-35.
9. Ollé-Goig JE, Cullity JE, Vargas R. A survey of prescribing patterns for tuberculosis treatment amongst doctors in a Bolivian city. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 74-78.
10. Ollé-Goig JE. Non-compliance with tuberculosis treatment; patients and physicians. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 277-278.
11. Gangadharam PRJ. DOTS and beyond: towards a holistic approach to the conquest of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 943-944.
12. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Survey of the previous investigation and treatment by private practitioners of patients with pulmonary tuberculosis attending government chest clinics in Hong Kong. *Tubercle* 1984; 65: 161-171.
13. Uplekar MW, Shepard DS. Treatment of tuberculosis by private general practitioners in India. *Tubercle* 1991; 72: 284-290.
14. Rothe TB, Karrer W. Short-course therapy of pulmonary tuberculosis: doctor's compliance. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77: 93-97.
15. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993; 270: 65-68.
16. Grzybowski S. Tuberculosis: a look at the world situation. *Chest* 1983; 84: 756-761.
17. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 527-532.
18. Global Tuberculosis Programme. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Ginebra: World Health Organization, 1997.
19. Jaramillo E. Tuberculosis ans stigma: predictors against people with tuberculosis. *J Health Psychol* 1999; 4: 71-91.
20. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de la tuberculosis: directrices para los programas nacionales. Ginebra: OMS, 1997.
21. Zumla A, Grange JM. Establishing a united front against the injustice of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 179-181.
22. Grange JM, Zumba A. Paradox of the global emergency of tuberculosis. *Lancet* 1999; 353: 996.