

C/184
R.30395

T.D.
C/184

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
C. de Medicina
al día 27 de Mayo de 1984 Doctoral
correspondiente al número 350 del libro
Sevilla, 24 MAR 1984
El Jefe del Negociado de Teoría,
Ángeles Koffelt



“ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE LAS MEDIDAS DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN EL ÁREA SUR DE SEVILLA”.

Tesis Doctoral

D. Francisco José Campos Rodríguez.

**“ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE LAS MEDIDAS DE CONTROL DE
LA TUBERCULOSIS EN EL ÁREA SUR DE SEVILLA”.**

Tesis Doctoral

D. Francisco José Campos Rodríguez.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y RADIOLOGÍA
AVDA. SÁNCHEZ PIZJUÁN, 4
41009 SEVILLA
TELF (95) 455 17 75 - 6 - 8
FAX. (95) 490 59 70

ANTONIO AZNAR MARTIN, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y FRANCISCO JAVIER MIÑANO SANCHEZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA, AMBOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

CERTIFICAN:

Que D. Francisco José Campos Rodríguez, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado: *"Estudio de la efectividad de las medidas de control de la tuberculosis en el área sur de Sevilla"*, para ser presentada como Tesis Doctoral.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos este documento en Sevilla a once de Diciembre de mil novecientos noventa y ocho.

Prof. Antonio Aznar Martin

Prof. F. Javier Miñano Sánchez

D. Francisco José Campos Rodríguez.



AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. D. Francisco Muñoz Lucena, Jefe de Sección de Neumología del Hospital de Valme de Sevilla, sin cuya colaboración nunca habría realizado este trabajo.

Al Prof. D. Juan Ramón Lacalle Remigio, profesor titular del departamento de Bioestadística del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, por su ayuda en el trabajo estadístico.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1.- Situación actual y resurgimiento de la TB en el mundo.

1.1.1.- Situación global de la TB en la actualidad.

1.1.2.- El resurgimiento de la TB en la última década.

1.2.- Causas del resurgimiento de la TB.

1.2.1.- Impacto de la infección VIH.

1.2.2.- Inmigrantes

1.2.3.- Factores socioeconómicos y grupos de alto riesgo.

1.2.4.- Deterioro de los Servicios de Salud Públicos.

1.3.- El problema de las resistencias.

1.4.- Epidemiología de la TB en España.

1.4.1.- Datos relativos a la infección.

1.4.2.- Datos relativos a la enfermedad.

1.4.3.- Coinfección VIH/TB.

1.4.4.- Inmigración.

1.4.5.- El problema de las resistencias en España.

1.5.- El problema de la adherencia al tratamiento.

1.5.1.- Tratamientos directamente observados (DOT).

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.

2.1.- Planteamiento del problema

2.2.- Objetivos generales.

2.3.- Objetivos específicos.

3.- MATERIAL Y MÉTODO.

3.1.- Ámbito del estudio.

3.2.- Sujetos de estudio.

3.3.- Diseño.

3.4.- Periodo de estudio.

3.5.- Definición de “caso de TB inicial”.

3.6.- Definición de “tratamiento antituberculoso”.

3.7.- Definición de los resultados del tratamiento inicial.

3.8.- Fuentes de información.

3.8.1.- Rastreo de posibles casos.

3.8.2.- Recogida de información para caracterizar el caso.

3.8.3.- Recogida de información para caracterizar el control y resultados del
tratamiento.

3.9.- Análisis estadístico.

3.10.- Anexo 1.

3.11.- Anexo 2.

4.- RESULTADOS (I). CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS.

4.1.- Morbilidad

4.2.- Incidencia de la infección VIH asociada a la TB.

4.3.- Distribución por grupos de edad y sexo.

4.4.- Factores de riesgo personal y grupos de riesgo social.

4.5.- Antecedentes de contacto con enfermos de TB.

4.6.- Localización anatómica de la enfermedad.

4.7.- Radiografía de tórax.

4.8.- Prueba de la tuberculina.

4.9.- Situación bacteriológica.

4.10.- Ingreso hospitalario, motivo de consulta y nivel asistencial del diagnóstico.

4.11.- Regímenes terapéuticos utilizados.

4.12.- Población de estudio.

5.- RESULTADOS (II). CONTROL Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA TB.

5.1.- Centro y tipo de consulta que controla el tratamiento.

5.2.- Resultados del tratamiento inicial.

5.3.- Caracterización de los éxitos.

5.3.1.- Éxitos directamente relacionados con la TB.

5.3.2.- Éxitos por causas distintas a la TB.

5.4.- Caracterización de los resultados potencialmente insatisfactorios.

5.4.1.- Caracterización de los resultados potencialmente insatisfactorios en función de los distintos tipos de resultados que conforman este grupo.

5.5.- Traslados.

5.6.- Controles efectuados durante el tratamiento.

5.7.- Control clínico.

5.8.- Toma del tratamiento.

5.9.- Control radiológico.

5.10.- Control bacteriológico.

5.11.- Modificaciones del tratamiento inicial.

5.11.1.- Causas de las modificaciones.

5.11.2.- Tipos de modificaciones del tratamiento.

5.11.3.- Modificaciones del tratamiento por toxicidad.

5.11.4.- Modificaciones del tratamiento por otras causas distintas a toxicidad.

5.11.5.- Variables asociadas a modificaciones del tratamiento.

6.- DISCUSIÓN.

7.- CONCLUSIONES.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1- SITUACIÓN ACTUAL Y RESURGIMIENTO DE LA TB EN EL MUNDO.

1.1.1- SITUACIÓN GLOBAL DE LA TB EN LA ACTUALIDAD.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 1990 que un tercio de la humanidad, es decir, 1700 millones de personas, estaba infectada por el bacilo tuberculoso,¹⁹⁹ y que en ese mismo año se produjeron en el mundo 8 millones de nuevos casos de TB, lo que se correspondería con una tasa de incidencia de 152 casos/100.000 habitantes.¹²³ De estos, sólo el 5% ocurrió en países industrializados mientras el 95% restante tuvo lugar en países en desarrollo, con importantes diferencias según las regiones geográficas (tabla 1-1).¹²³ Estas estimaciones parecen más cercanas a la realidad que los datos obtenidos a través de las notificaciones, según las cuales, la incidencia sería sólo de 74,6/100.000 para el periodo 1989-91, lo que se correspondería con 3,8 millones de nuevos casos (tabla 1-2).²¹⁸ Las expectativas, según los informes de la OMS, son pesimistas, esperándose que el número de nuevos casos ascienda a 10.222.000 para el año 2.000.⁷⁷

La mortalidad por TB se aproximó a los 3 millones de personas en 1990, convirtiendo a esta enfermedad en la principal causa de muerte en el mundo provocada por un único patógeno.¹²³ El 98% de estas muertes se produjeron en los países en desarrollo y suponen el 26% de las muertes evitables, con tasas de mortalidad de 84/100.000 en el Sudeste Asiático, 76/100.000 en el África Subsahariana, ó 48/100.000 en el Pacífico Oeste, muy lejos de los 2/100.000 en los países industrializados, donde sin embargo, aún se producen más de 40.000 fallecimientos atribuibles a la TB.^{161, 123, 144} Por todos estos motivos, se considera que el control de esta enfermedad es la intervención de salud con mejor relación coste / beneficio posible en los países en desarrollo.⁸³

Tabla 1-1. Estimaciones de la OMS sobre el número de casos y tasas de tuberculosis en el mundo en 1990.

<i>Región</i>	<i>Casos</i>	<i>Tasas / 100.000</i>	<i>Porcentaje (%) del total</i>
África	1.160.000	220	15
América Latina	534.000	120	7
Mediterráneo Este	594.000	155	7
Sudeste Asiático	2.470.000	194	31
Pacífico Oeste	420.000	191	5
China	2.127.000	191	27
Europa y Otros ^a	392.000	31	5
VIH+	305.000	6	4
TOTAL	8.002.000	152	100

^a USA, Canadá, Japón, Australia y Nueva Zelanda.

Tomado de la referencia 123

Tabla 1-2. Casos de tuberculosis y tasas medias notificadas por las regiones pertenecientes a la OMS en 1990.

<i>REGIONES</i>	<i>1984-86</i>			<i>1989-91</i>			<i>% de cambio entre 84-86 / 89-91</i>	
	<i>TOTAL</i>			<i>TOTAL</i>			<i>Casos</i>	<i>Tasas</i>
	<i>Casos</i>	<i>% Exitus</i>	<i>Tasas</i>	<i>Casos</i>	<i>% Exitus</i>	<i>Tasas</i>		
África	264.037	9	66,8	365.465	10	79,6	38,4	19
América Latina	227.227	8	34,2	207.790	5	32,7	-4,5	-4,5
Mediterráneo Este	212.872	7	64,9	281.182	8	74,7	32,1	15,1
Europa	307.617	10	37,4	242.643	6	29,6	-31,1	-20,8
Sudeste Asiático	1.338.896	45	115,5	1.874.950	49	146,2	39,9	26,6
Pacífico Oeste	600.185	20	42,6	826.507	22	54,5	37,7	27,9
GLOBAL	2.950.884	100	61,8	3.798.537	100	74,6	28,7	20,8

Tomado de la referencia 218

En los países desarrollados la TB es más frecuente en las edades avanzadas de la vida, y suele ser el resultado de la reactivación endógena de una infección contraída en la juventud.^{123, 131} Sin embargo, con las nuevas técnicas de “huella genética” se está comprobando en los últimos años que un número nada despreciable de estos casos que se producen en personas de edad tienen su origen, no en una reactivación, sino en verdaderas infecciones recientes.^{22, 192} En estas sociedades industrializadas, a medida que la enfermedad decrece en la población general, se concentra en grupos de riesgo con una frecuencia en continuo ascenso, ejerciendo así una influencia creciente en la forma de la curva epidémica.¹⁷² Por el contrario, en los países en desarrollo el riesgo de infección es elevado, y la enfermedad, consecuencia en prácticamente todos los casos de infecciones recientes, afecta sobre todo a niños y jóvenes, con un 80% de casos entre 15-59 años y 1,3 millones menores de 15 años.^{123, 199}

1.1.2- EL RESURGIMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN LA ÚLTIMA DÉCADA.

Desde mitad de siglo, a consecuencia de la mejora generalizada en las condiciones de vida de la población, y posteriormente de la quimioterapia antituberculosa, se ha producido en prácticamente todos los países desarrollados una reducción mantenida en la incidencia de la TB, aunque con grandes diferencias según las distintas zonas. En contraste con esta tendencia, a mediados de los años 80 se produjo un punto de inflexión en muchos países que fue seguido por un aumento en la incidencia de esta enfermedad.^{14, 48, 147, 173} Esto quedó documentado en una actualización de las notificaciones de TB publicada por la OMS,²¹⁹ en la que se comparaban las tasas medias de notificación en varias zonas del mundo entre el periodo 1983-1987 y el año 1990. De forma global, en los últimos informes se declararon anualmente

más de 3,5 millones de casos, un aumento del 24,6% en número y del 13,4% en tasa de incidencia (de 60,8 a 68,5/100.000) respecto a los datos del periodo 1983-87.

Aunque estas cifras deben ser analizadas con precaución, ya que dependen del grado de notificación existente en cada momento, y los incrementos en las tasas de países como China o India se podrían relacionar con una mejora en los esfuerzos de los programas de lucha contra la TB para identificar y declarar los casos, en otras naciones desarrolladas (tabla 1-3) con programas fiables estos aumentos en las notificaciones indican un verdadero incremento en la incidencia de la enfermedad.^{83, 163} Así pues, parece indudable que durante los últimos 5-10 años se ha producido un ascenso real de la TB en muchas zonas del mundo.⁸³

Entre 1974 y finales de la década de 1980, las tasas de notificaciones en Europa Occidental decrecieron de forma constante en Bélgica, Finlandia, Francia, Alemania y Portugal; se estancaron en Austria, Irlanda, Suecia y el Reino Unido, y sufrieron incrementos en Dinamarca, Holanda y Noruega.^{163, 164} En Italia y España, aunque parece existir un aumento del número de declaraciones, la infranotificación hace que las tasas de estos países sean consideradas poco fiables por la OMS.^{163, 164} La tasa más elevada se encuentra en Portugal con 55,7/100.000 en 1991; la más baja en Dinamarca y Suecia con 7/100.000. Sin embargo, en 1990-91 se produjo un aumento de la incidencia en prácticamente todos los países (tabla 1-3), quizás en este contexto de ascenso de la TB a nivel mundial.⁸³ La mortalidad de esta enfermedad descendió en todos los países occidentales durante las últimas décadas, y la mayoría de los fallecimientos ocurren en pacientes de edad. Las tasas de mortalidad más recientes oscilan entre 0,3-2,8/100.000.^{163, 164}

El número de casos de TB declarados en EE.UU. descendió de 84.304 en 1953 a 22.201 en el año 1985, lo que supone un descenso anual medio del 5,8%, y un descenso global del 74%, pasando de una tasa de incidencia de 53/100.000 a 9,3/100.000.⁵¹ Sin embargo,

Tabla 1-3. Tasas de incidencia de tuberculosis en países europeos y EE.UU.

<i>PAÍSES</i>	<i>Tasa mínima / 100.000</i>	<i>Tasa más reciente / 100.000</i>	<i>% de Incremento</i>
Suiza	13,8 (1986)	18,4 (1990)	33,3
Dinamarca	5,2 (1984)	6,8 (1990)	30,7
Italia	5,7 (1988)	7,3 (1990)	28
Noruega	7,0 (1988)	8,5 (1991)	21,4
Irlanda	15,1 (1988)	17,9 (1990)	18,5
Austria	17,8 (1989)	20,8 (1990)	16,8
Finlandia	15,5 (1990)	18,1 (1991)	16,7
EE.UU.	9,3 (1985)	10,4 (1991)	11,8
Holanda	8,4 (1987)	9,2 (1990)	9,5
Suecia	6,4 (1988)	6,7 (1990)	4,6
Reino Unido	10,1 (1987)	10,5 (1991)	3,9

Tomado de la referencia 83

en el periodo 1985-1992 se detectó un aumento de los casos declarados hasta llegar a 26.673 en 1992 (tasa de incidencia 10,5/100.000), lo que supuso un ascenso del 20% respecto a los datos previos. Extrapolando la tendencia observada entre 1980-84, se ha calculado en 51.700 el número de exceso de casos sobre los esperados en este periodo.^{48, 50} Desde 1993 esta tendencia se ha invertido y se ha producido un descenso anual mantenido de aproximadamente el 5% durante los años 1993, 1994 y 1995.¹³¹

1.2- CAUSAS DEL RESURGIMIENTO DE LA TB.

A raíz del ascenso experimentado por la TB en los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios en diversos países, liderados por EE.UU., con el objeto de averiguar las causas de este cambio en la tendencia de la enfermedad. Los resultados de estos trabajos indican que esta situación tiene un origen multifactorial, siendo la influencia e importancia de cada uno de estos factores variable en función del país o región a que hagamos referencia. Entre las causas más importantes cabría destacar el impacto de la infección VIH, las toxico-

manías, la inmigración, el factor socioeconómico, los colectivos marginales y el deterioro de los servicios de salud públicos.

1.2.1- IMPACTO DE LA INFECCIÓN VIH.

La infección VIH es el factor de riesgo más importante conocido para la progresión de la infección tuberculosa a enfermedad activa.^{21, 142} Se considera que el riesgo anual puede llegar hasta el 8%, y el acumulado a lo largo de la vida hasta el 30-40%, variando según la situación inmunitaria del paciente y las características epidemiológicas de la TB en esa zona.^{7,}

31, 110, 144, 165, 183, 184

Se estima que a principios de 1992 había más de 4 millones de personas en el mundo con coinfección VIH/TB,¹⁴⁴ y a mitad de 1994 la cifra ascendía a 5,6 millones,¹⁶¹ de las cuales la gran mayoría (78%) vivían en el África subsahariana (tabla 1-4). El impacto es aún más serio cuando, como ocurre en estos países, existe una elevada prevalencia de infección TB en adultos jóvenes que son los que poseen el mayor riesgo de infectarse con el VIH. Globalmente en 1990, el VIH fue el responsable del 4,2% de casos de TB,⁷⁷ si bien en países africanos donde la prevalencia de la coinfección puede superar el 40%, hasta el 30% de nuevos casos de TB podrían ser atribuibles al VIH.^{31, 156} Este hecho ha provocado que en algunas de estas regiones la incidencia de TB se haya duplicado o triplicado entre 1980 y 1991.²¹⁸

En muchos países, la TB ha emergido como la infección oportunista más frecuente asociada al VIH¹⁴⁴ y es la condición definitoria de SIDA, según la nueva clasificación de 1993,⁵⁴ aproximadamente en el 30% de los casos.¹¹¹ El 20-44% de los pacientes con SIDA en África, 18% en Haití, 24-28% en algunas regiones de América Latina, y más de la mitad en India y Tailandia, tienen TB clínica durante el curso de la infección VIH.¹⁴⁴

Tabla 1-4. Distribución acumulativa de pacientes que han sido infectados con tuberculosis y VIH, en el grupo de edad de 15-49 años. (Datos de principios de 1992).

<i>REGIÓN</i>	<i>Infectados VIH (en miles)</i>	<i>Infectados TB (en %)</i>	<i>Coinfectados VIH / TB (miles)</i>	<i>Porcentaje del total</i>
África	6.500	48	3.120	77,8
América Latina	1.000	30	300	7,5
Mediterráneo Este	50	23	11	0,3
Sudeste Asiático y Pacífico Oeste	1.020	40	408	10,2
Europa y Otros*	1.550	11	170	4,2
TOTAL	10.120	34	4.009	100

* Incluye: EE.UU., Canadá, Japón, Australia, Nueva Zelanda.
Tomado de la referencia 144

En EE.UU., contrastando los registros de SIDA y TB entre 1981 y 1991, se ha comprobado que en el 5,1% de los casos coexistían ambas enfermedades.³⁷ Cuando se examina por años, se aprecia un incremento desde el 0,1% en 1981 hasta el 9,5% en 1990³⁷ y, según estas cifras, se calcula que un 30-57% del exceso de casos de TB ocurridos en el periodo 1985-90 podrían ser atribuibles al VIH.^{30, 37} En 1990, más de la mitad de los fallecimientos por TB en pacientes entre 20-49 años ocurrieron en pacientes con coinfección VIH.³²

Otra evidencia que relaciona ambas epidemias es el solapamiento demográfico de los dos grupos. Por un lado, el periodo de auge de la TB en EE.UU. coincide con el inicio de la epidemia VIH; por otro, el mayor incremento de casos de TB entre 1985 y 1992 se produjo en el grupo de 25-44 años (54,5%), que es el mismo en el que se han declarado la mayoría de casos de SIDA.¹³¹ En países europeos como Holanda se ha constatado un hecho similar, y así en Amsterdam se ha apreciado un aumento de la TB restringido al grupo de edad de 25-49 años, que se explica fundamentalmente por el factor VIH.²⁰⁵ Por otro lado, ambas enfermedades tienden a concentrarse en áreas urbanas, como lo demuestra que los cinco estados norteamericanos donde más se incrementó la incidencia de TB en este periodo fuesen los que

tuvieron las tasas más altas de VIH, llegando en algunos casos al 58%,⁴⁸ o que ciudades europeas con elevado número de casos de VIH como París tuviesen los mayores aumentos en la incidencia de la TB de todo el país.¹⁶³

En definitiva, la infección VIH está contribuyendo al aumento del número absoluto de enfermos tuberculosos; sin embargo, se considera que no provocará un deterioro de la situación epidemiológica en Europa y EE.UU., debido a que esta coinfección se concentra en grupos muy restringidos y marginales de la sociedad con escaso contacto con el resto de la población.^{172, 196} Sería, pues, un grave error atribuir en exclusiva el reciente ascenso en la incidencia de la TB al factor VIH.¹⁷²

1.2.2- INMIGRANTES.

La inmigración parece ser el factor que de forma más definitiva ha contribuido al ascenso de la TB en algunos países de Europa Occidental.^{163, 164} Así, en Suiza los inmigrantes supusieron el 51% del total de casos, en Holanda y Suecia el 41% y en Dinamarca el 38% (tabla 1-5). Aunque en menor medida, esta situación también se contempla entre las razones del aumento de la TB en EE.UU. durante el periodo 1985-92. En 1986, las personas nacidas fuera del territorio norteamericano supusieron el 22% de casos declarados; desde entonces, la cifra ha seguido ascendiendo hasta el 36% en 1995, lo que supone un incremento del 63%, a la vez que se produce un declive de la enfermedad entre los americanos, con un descenso del 23,2% entre 1992-1995.¹³¹

La importancia de la inmigración en el ascenso de la TB en países industrializados se explica por las elevadas tasas de infección y enfermedad existente en los países de procedencia de estos inmigrantes, con riesgos que varían sensiblemente en función de la región de origen (tabla 1-6).¹³³

Tabla 1-5. Impacto de los inmigrantes sobre la TB en países de Europa Occidental.

<i>País</i>	<i>% de TB debida a inmigrantes</i>	<i>Año</i>	<i>Tendencia</i>
Dinamarca	38	1990	↑
Francia	27	1988	?
Alemania	20	1989	↑
Italia	16	1990	↑
Holanda	41	1990	↑
Noruega	23	1990	↑
España	6	1987-90	?
Suecia	41	1990	↑
Suiza	51	1990	↑

Tomado de la referencia 20

1.2.3- FACTORES SOCIOECONÓMICOS Y GRUPOS DE ALTO RIESGO.

En los países desarrollados existe una clara tendencia a la concentración de los casos de TB en ciertas minorías y colectivos de alto riesgo, a la vez que disminuye la incidencia en la población general.^{48, 172, 173} Estos colectivos, que por ejemplo en EE.UU. soportaron el 71% de los nuevos casos de TB detectados en 1991,²⁰² están constituidos de forma característica por personas pertenecientes a capas poco favorecidas de la sociedad y con escasos recursos económicos^{48, 125} donde es frecuente la indigencia,^{152, 182} el alcoholismo¹⁵² u otro tipo de drogadicción,¹⁸³ así como un elevado índice de infección VIH, factores todos ellos favorecedores del desarrollo de la enfermedad, así como de la existencia de una alta contagiosidad.

Varios estudios indican que la prevalencia de la infección tuberculosa entre vagabundos es cercana al 50%, y la de enfermedad activa puede oscilar del 2 al 7%.^{33, 130, 182, 203} En Nueva York, el 20% de los nuevos casos de TB en 1991 fueron identificados como vagabundos.²⁰² La ADVP^{11, 184} se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad TB, en el que además concurren varios de los factores antes comentados, como la ausencia de casa o la infección VIH.

Tabla 1-6. Tasas de tuberculosis en función del origen de los inmigrantes en EE.UU.

<i>REGIÓN ORIGEN</i>	<i>Nº Total Casos (%)</i>	<i>Tasas / 100.000</i>
Países industrializados	1.733 (75)	4,7
Europa del Este	1.138 (0,6)	11,2
India	1.740 (0,9)	55,6
América Latina	21.115 (10,9)	33,7
China	2.957 (1,5)	40,6
Medio Este	1.273 (0,7)	22,1
Otros países asiáticos*	16.643 (8,6)	81,8
África Subsahariana	1.167 (0,6)	58,4
TOTAL	48.120 (25)	30,6

* Se excluyen India, China, Japón y países de la ex-URSS.

Tomado de la referencia 133

1.2.4.- DETERIORO DE LOS SERVICIOS DE SALUD PÚBLICOS.

Con los regímenes de quimioterapia de que disponemos en la actualidad se obtienen tasas de curación superiores al 95% en ensayos controlados.^{12, 115, 188, 190} Con este dato, y a pesar de la importancia incuestionable que los factores antes mencionados puedan tener en el reciente ascenso de la TB, si existiese un programa de control adecuado que asegurase el tratamiento y cumplimiento correcto de todos los casos, la incidencia de la enfermedad se vería seriamente reducida. El hecho de que la situación actual sea la opuesta, apunta que el problema principal radica en la despreocupación de la mayoría de los estados ante un problema que se consideraba superado y perteneciente al pasado.^{168, 169} Así, por ejemplo, en EE.UU., el desmantelamiento del sistema de lucha antituberculoso, asociado a un recorte drástico en los fondos destinados a este fin, es el responsable en gran parte del recrudecimiento de esta enfermedad en ciertas zonas como Nueva York,³³ que a principios de los años 50 se convirtió en el prototipo de los esfuerzos para controlar la TB, tras la llegada de la quimioterapia y el cierre de los sanatorios. Este sistema funcionó adecuadamente durante dos décadas, pero para finales de los años 70, el desinterés de las autoridades sanitarias por un

problema que se creía controlado llevó a la reducción de los fondos federales y locales destinados a este programa, y en último término a su desmantelamiento.⁹¹

La combinación de varios factores (aparición del VIH, inmigración de personas procedentes de países con elevada tasa de infección tuberculosa, deterioro de las condiciones sociales, aparición de grupos de riesgo), asociados a esta falta de un sistema adecuado de control de la enfermedad explican el espectacular resurgimiento de la TB en Nueva York.⁹⁰ Esta situación se puede hacer extensiva a muchas otras zonas del mundo donde el nivel de alerta sobre esta enfermedad había decaído de forma espectacular en las últimas décadas.^{123,}

163, 172

1.3.- EL PROBLEMA DE LAS RESISTENCIAS.

El resurgimiento de la TB en EE.UU. se ha acompañado de una alarma ante el incremento en el número de pacientes con aislamiento de cepas resistentes a uno o varios de los principales fármacos antituberculosos²⁸ y, sobre todo, la aparición de varios brotes de casos con gérmenes multirresistentes (resistencia al menos a isoniacida y rifampicina) y elevada morbimortalidad.^{24, 53, 55, 81, 153, 204}

Comparando varios estudios realizados en EE.UU. entre los periodos 1961-68, 1975-82 y 1982-86, el nivel de resistencia inicial a una sola droga se encontraba en el 6,9-9%, y la resistencia a dos o más drogas en el 2-2,3%.⁴⁸ Sin embargo, el estudio más reciente de 1991,²⁸ encontró que el 14,2% de los aislamientos eran resistentes a una o más drogas, el 6% a dos o más, y el 3,5% tenían resistencia a isoniacida y rifampicina. Esta situación era especialmente preocupante en Nueva York, donde en esta misma fecha el 33% de los casos mostraban resistencia al menos a una droga, y 19% lo hacían a isoniacida y rifampicina.⁹⁰ Este

aumento en los casos de TB resistente se puede explicar parcialmente por la TB que ocurre en las poblaciones de drogadictos e indigentes de grandes centros urbanos, que han desbordado las posibilidades de los sistemas de control sanitario existentes.^{33, 90, 131} Además, la alta prevalencia de infección VIH en drogadictos eleva el riesgo de desarrollar la enfermedad si son infectados, fenómeno este que aumenta la transmisión y magnifica la epidemia de TB resistente.^{183, 184}

Desde 1990, se han informado 10 brotes epidémicos de TB multirresistente,^{24, 53, 69, 78, 81, 121, 153} todos con transmisión nosocomial en instituciones cerradas (8 en hospitales, 1 en prisión) y que han afectado a más de 300 personas, incluyendo personal dedicado al cuidado de estos enfermos. Más del 90% de los casos se han producido entre personas VIH+, y la mortalidad ha superado el 80% con un intervalo medio de 4 semanas entre el diagnóstico y el fallecimiento. En todos los casos se comprobó resistencia a múltiples fármacos, básicamente isoniacida y rifampicina, pero hasta en 33 pacientes se detectó una cepa con resistencia a 7 drogas.⁷⁸ Utilizando el análisis de la “huella genética” (RFLP) en algunos estudios^{69, 81} se ha confirmado la transmisión de bacilos resistentes de unos pacientes a otros, incluso a sus cuidadores, lo que implica que al menos en estos casos habría existido el antecedente de una infección reciente. Además, el 37% de los cuidadores expuestos a estos enfermos tuvieron una conversión tuberculínica, dato inequívoco de infección reciente.⁵³ El principal factor que contribuye a la aparición de estos brotes fue el retraso diagnóstico,^{131, 78, 202} debido por una parte a formas poco habituales y poco bacilíferas, y por otra al retraso en la confirmación bacteriológica y de los test de susceptibilidad, lo que conlleva un retraso en el inicio de la quimioterapia efectiva y el aislamiento del caso, permitiendo así un mayor tiempo de contagio.

En Europa, sin embargo, la situación es distinta, no apreciándose cambios significativos en la evolución de las resistencias iniciales en los últimos 10-15 años, ni siquiera entre los infectados con el VIH.⁷⁶ Por otro lado sólo se han comunicado brotes de multiresistencias ocasionales y aislados,^{62, 76, 105, 120, 136} algunos sin participación del VIH, afectando a un escaso número de personas, y con implicación de pocas drogas, por lo que hasta el momento los brotes de multiresistencias parecen un fenómeno circunscrito a EE.UU.

1.4- EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA.

A pesar de encontrarnos en un país económicamente desarrollado y con los suficientes recursos para haber realizado una buena lucha antituberculosa, la situación de España es una de las peores de los países desarrollados, debida, para muchos autores, a la inadecuada política sanitaria que se ha mantenido respecto a la TB en los últimos 40 años.^{43, 71, 170} En este tiempo, la ausencia de un programa de control efectivo de la TB ha ocasionado, por un lado, un declive lento en las tasas de incidencia de la enfermedad, y por otro que desconozcamos la evolución final de los enfermos que inician tratamiento.^{43, 45, 71} En este marco se hace necesario un programa básico de actuación, consensuado y aceptado por todos los organismos con competencias en el tema,³⁹ que facilite la información y permita coordinar las acciones necesarias al modo de las normativas y recomendaciones emitidas por el CDC, ATS o BTA.^{4, 52, 119} Aunque desde el año 1992 contamos con un Consenso Nacional para el control de la TB,¹⁰⁷ que podría servir como base para un programa de control de carácter nacional, sus recomendaciones y directrices fundamentales continúan sin aplicarse.

1.4.1- DATOS RELATIVOS A LA INFECCIÓN

Desafortunadamente, se ignora la prevalencia global de la infección tuberculosa en España, y el conocimiento de este dato plantea el problema de la interferencia de los más de 14 millones de vacunaciones BCG efectuadas desde 1965 hasta Junio de 1985, a las que deben añadirse las realizadas hasta el presente en algunas áreas geográficas del país.^{71, 135} Existen pocas publicaciones nacionales que aborden con seriedad este aspecto de la infección, estimándose como más válidos para el conjunto del estado los datos proporcionados por el área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) para el periodo 1988-92, representativos del 60% del total de la población española. En este estudio, la tasa de infección detectada estuvo en torno al 1% a la edad de 6 años y del 3% a la edad de 14 años (tabla 1-7),^{60, 109} si bien no es descartable que estos resultados, aunque teóricamente pertenecientes a niños no vacunados, pudieran estar interferidos al alza por un porcentaje de vacunaciones imposible de precisar. En cualquier caso, estos porcentajes estarían muy alejados de los que presentan los países industrializados, como el 0,03% de los niños holandeses.¹⁹⁷

Tabla 1-7.- Prevalencia de la infección TB en España entre 1988-92. Datos del grupo TIR.

Años	6 años			14 años		
	<i>Población</i>	<i>Nº Mantoux</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Población</i>	<i>Nº Mantoux</i>	<i>Prevalencia</i>
1988	19.788.475	56.394	1%	19.627.281	36.386	3,9%
1989	11.236.513	14.757	1%	8.184.513	25.492	2,5%
1990	11.700.850	23.657	0,95%	8.056.131	20.753	2,8%
1991	15.826.075	30.272	0,95%	15.083.419	29.245	3,1%
1992	15.542.361	29.326	0,9%	14.387.785	28.113	3,1%

Tomado de la referencia 60

Con respecto a la prevalencia de la infección a otras edades, tan sólo existe un estudio

en nuestro país realizado hace ya más de 10 años en la ciudad de Barcelona.⁷¹ En él, se estimaba que la prevalencia de la infección en la población general estaría en torno al 29%, incrementando la tasa a medida que lo hacía la edad. Así, a las edades de 24, 34, 44, y 54 años, los porcentajes irían aumentando desde un 13 % a un 30, 35 y 53% respectivamente. Estas cifras muy elevadas, y ya entonces nos separaban claramente de las registradas en los países que habían logrado controlar su endemia en el pasado.^{71, 170, 197}

Por último, en 1990 técnicos de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, tomando como base las estadísticas de la ciudad de Barcelona, estimaron para España un Riesgo de Infección Anual (RAI) de 0,12, con una tendencia descendente anual del 8%.^{71, 109} Aunque estas cifras no son representativas del global de la nación, al estar basadas en los resultados de una ciudad con unas características sociodemográficas concretas, sí es significativo que al compararlas con las del resto de países desarrollados, en los que el RAI es inferior al 0,1-0,01% con declives superiores al 10% anual,⁷¹ los resultados dejan bastante que desear. Si la tendencia actual se mantiene, según esta aproximación, se calcula que tardaremos entre 17 y 40 años en conseguir una situación similar a la del resto de países Europeos (tabla 1-8).
^{71, 170}

1.4.2.- DATOS RELATIVOS A LA ENFERMEDAD.

El principal problema que tenemos para conocer la situación real de la TB en nuestro país es la marcada infranotificación existente.^{43, 71, 99, 170} A pesar de ser una enfermedad de declaración obligatoria (EDO), aunque sólo la de localización respiratoria y no de forma nominal, se calcula que sólo se declaran el 40% de los casos de TB que se producen,¹⁷⁰ y en algunos lugares esta cifra no llega al 20%.⁹⁹ Según estadísticas oficiales, las tasas de TB declaradas entre 1970 y 1979 fueron las mejores de Europa con 10/100.000, lo que resultaba

poco creíble.³⁴ Aunque la notificación mejoró algo en los años siguientes, llegando a 35,6/100.000 en 1986,⁶⁰ las oscilaciones han sido continuas y marcadas, por lo que se considera que las últimas tasas oficiales de 24,1/100.000 en 1993⁴³ tampoco se corresponden con la realidad. Esta evolución poco coherente de las tasas declaradas hizo que hace ya 20 años la OMS las considerara de escasa fiabilidad,³⁴ situación que desde entonces se ha mantenido invariable, y así en el año 1988, España no aportó ningún dato a la región Europea de la Unión Internacional contra la TB.²⁰¹

Tabla 1-8. Años de retraso de España aplicando el RAI de Barcelona, para alcanzar el logrado anteriormente en varios países industrializados.

	<i>RAI = 0,15%</i>		<i>RAI = 0,054%</i>	
<i>ESPAÑA</i>	1988	<i>Años de retraso</i>	2000	<i>Años de retraso</i>
Dinamarca	1953	35	1960	40
Noruega	1957	31	1962	38
Holanda	1959	29	1967	33
Canadá	1959	29	1970	30
Gran Bretaña	1961	27	1970	30
Francia	1972	16	1983	17
Japón	1975	13	1987	13
Finlandia	1977	11	1983	17

Tomado de la referencia 71

Aunque se conocen cifras de algunas regiones, los datos son muy dispares, en relación con las características particulares de cada zona (número de habitantes, sistema de vigilancia epidemiológico, influencia de distintos grupos de riesgo como VIH, inmigrantes, drogadictos, indigentes, etc.). Así por ejemplo, las tasas oscilan desde los 65,7/100.000 de Barcelona capital en 1992,⁴⁹ ó 61,9 en el área de Vigo en 1991,¹⁵ hasta los 31,8 en el Área Sur de Sevilla en 1994,¹⁰⁸ los 29,6 en Gran Canaria en 1992,³⁸ ó el 21,8 en Orihuela en 1991.¹⁶⁰ En la

actualidad, los datos globales más fiables son los proporcionados por el área TIR,^{60, 109} que entre los años 1988-92 y sobre una población de 28 millones de españoles, obtuvo unas tasas de incidencia globales para 1992 de 40/100.000, y de 21,2/100.000 para aquellos con microscopía positiva. Estas tasas son de 4 a 8 veces superiores a las encontradas en otros países industrializados,^{163, 164} y suponen que cada año se producen en nuestro país aproximadamente 16.000 nuevos casos de TB, la mitad de los cuales son altamente contagiosos. March, utilizando las tablas de Styblo y aplicando el RAI de 1990 ha obtenido unas cifras similares.⁷¹

La distribución por edades es un buen indicador epidemiológico, y el mejor exponente demostrativo de la endemia tuberculosa que sufre nuestro país.^{40, 71} La edad media de nuestros enfermos es de 35,7 años,¹⁰⁹ semejante a la de los hispanos de EE.UU., y peor que la de los negros del mismo país (41 años).⁸⁴ En todos los estudios realizados, la mayoría de casos se encuentran en la franja de 15-54 años.^{1, 5, 42, 49, 108, 177, 185} En el más reciente del grupo TIR,⁶⁰ entre los años 1990-92, este grupo contribuyó al 63,7-65,8% del total de casos, mientras que el grupo de mayores de 65 años solamente supuso el 11,9-17,1% de los casos, si bien experimentó un ascenso mantenido en estos tres años. El grupo de edad que soportó la mayor incidencia en este periodo fue el de 25-34 años, con casi el 23% del total de casos (tabla 1-9). Esta curva epidemiológica, con predominio de la TB en las edades jóvenes y medias de la vida, es similar a la que se encontraba en los países industrializados hace 40 años,¹⁹⁸ o actualmente en aquellos en vías de desarrollo,¹²³ y desde luego muy diferente a la que muestran actualmente los países desarrollados.^{58, 147, 163, 198,}

1.4.3- COINFECCIÓN VIH/TB..

La situación en España es particularmente compleja, ya que por un lado posee una elevada tasa de prevalencia de infección tuberculosa en pacientes jóvenes, como ya se co-

mentó anteriormente, y por otro posee la tasa de infección VIH más elevadas de toda Europa.^{71, 73} Se estima que en nuestro país existen unas 150.000 personas VIH+,⁴³ de las cuales, más del 70% se incluyen en edades entre 20-45 años,^{108, 170} haciendo así coincidir ambos procesos sobre el mismo grupo de personas. Esta situación se traduce en que mientras la probabilidad de coinfección VIH/TB en EE.UU. es 21,4-31,8/100.000, o en Europa 13,2/100.000,⁷⁴ en España existe el riesgo más elevado de que coincidan un paciente con TB y otro con VIH, estableciéndose éste en 49,6/100.000 (tabla 1-10).^{74, 75} Según estos cálculos,

Tabla 1-9. Distribución por edades de los casos de tuberculosis en España (expresados como porcentajes del total de pacientes). Datos del Grupo TIR.

<i>Grupos de edad (años)</i>	<i>1990 n = 7.375 *</i>	<i>1991 n = 7.889 *</i>	<i>1992 n = 8.787 *</i>
0 - 4	4,8	3,5	3,7
5 - 9	4,7	2,9	2,8
10 - 14	3,7	3,4	2,7
15 - 24	19,8	19,7	17,1
25 - 34	22,3	22,6	22,7
35 - 44	14,3	13,7	13,7
45 - 54	9,4	9,1	10,4
55 - 64	9,1	10,8	9,8
> 65	11,9	14,3	17,1

* Población en la que la distribución por edad estaba registrada.

Tomado de la referencia 60

en España puede haber entre 40.000-60.000 pacientes con coinfección VIH/TB.^{43, 170} Si se supone un riesgo máximo de desarrollar enfermedad activa del 8% anual, se producirían alrededor de 3.500 nuevos casos de TB al año, es decir, un 15-20% del total de casos de TB estarían directamente relacionados con el VIH.⁴³ Esta situación se complica aún más si añadimos que el 70% de los pacientes VIH en nuestro país son ADVP,^{74, 146} con todo lo que ello conlleva de mala cumplimentación del tratamiento. Estas aproximaciones parecen correctas,

ya que se ha comunicado una prevalencia de infección VIH en pacientes diagnosticados de TB entre 17% y 24,8% según estudios.^{26, 46, 92, 108} En el más amplio, realizado por el grupo TIR⁶⁰ a nivel nacional en el año 1992, el 15% de los pacientes con TB eran VIH+.

Ante estos datos es obvio que el VIH está influyendo en el aumento del número global de enfermos tuberculosos, y que por ello es probable que la TB esté en aumento en España. Sin embargo, dado que esta coinfección está concentrada en minorías marginadas, sobre todo ADVP, su influencia en la población general será escasa, y es poco probable que esta asociación tenga repercusiones epidemiológicas en la tendencia de la infección y enfermedad tuberculosas en las próximas décadas.^{43, 71, 75}

Tabla 1-10. Prevalencia de infección tuberculosa, VIH, y de coinfección.

PAÍS	Tanto por ciento de infección		Tasas de coinfección
	Infección TB	Infección VIH *	TB - VIH /100.000
ESPAÑA	29,0	0,171	49,6
EE.UU.	4,1	0,521	21,4
	6,1		31,8
Holanda	18	0,070	12,7
Europa	28	0,047	13,2

* Según relación 1/6,6 de casos de SIDA declarados hasta Septiembre 1991, respecto al número de infectados por el VIH.

Tomado de la referencia 74

1.4.4- INMIGRACIÓN.

Frente a otros países industrializados en los que este grupo ha jugado un papel preponderante en el resurgimiento de la TB, en España la situación es confusa al carecer de datos al respecto. Según el Programa de Refugiados de la Cruz roja de Madrid,¹⁷⁰ de 1.280 personas evaluadas, la TB activa ascendió al 0,56% en el grupo de 15-40 años. En otro estudio realizado por el Área de Salud del Ayuntamiento de Barcelona,⁹² el 7,1% de los casos de

TB eran inmigrantes. En cualquier caso, este factor tiene en nuestro país una influencia claramente inferior a otros países de nuestro entorno, como se ha visto anteriormente.

1.4.5- EL PROBLEMA DE LAS RESISTENCIAS EN ESPAÑA.

En España, los datos que poseemos son fragmentarios, al no haberse realizado nunca un estudio prospectivo a nivel nacional. Con la información disponible, se puede afirmar que las resistencias primarias han continuado descendiendo en la última década (tabla 1-11), hasta situarse actualmente en el 3,7%-7,9%, no habiéndose producido aumentos en los últimos años.^{17, 18, 41, 76, 154} Además, en los pacientes con coinfección VIH, estas resistencias son cuantitativa y cualitativamente similares a las de la población general.¹⁸ Habitualmente la resistencia es a un sólo fármaco, con un porcentaje de resistencia múltiple inferior al 1%. Las resistencias adquiridas sí han aumentado en pacientes VIH+, pero básicamente a expensas de los ADVP y abandonos de la medicación.^{19, 72}

Tabla 1-11. Evolución de las Resistencias iniciales (1978 - 1992) en un hospital de Barcelona

	1978-1982 (n= 385)	1983-1987 (n= 248)	1988-92 (n = 501)	
			VIH - (n= 317)	VIH + (n= 184)
<i>Sensibles</i>	347 (90,1%)	229 (92,3%)	291 (91,8%)	168 (91,3%)
<i>Resistente</i>	38 (9,9%)	19 (7,6%)	26 (8,2%)	16 (8,7%)
<i>1 droga</i>	33	17	20	9
<i>> 1 droga</i>	5	2	6	4
<i>Resistencia a:</i>				
<i>Isoniacida</i>	22 (5,7%)	12 (4,8%)	15 (4,7%)	9 (4,8%)
<i>Rifampicina</i>	--	--	3 (0,9%)	1 (0,5%)

Tomado de la referencia 19

Respecto al problema de los brotes de multiresistencias, si bien en nuestro país se han comunicado algunos brotes, estos han sido escasos y aislados.^{113, 138, 154, 174, 178} En todos ellos la transmisión ha sido probablemente nosocomial y han presentado características similares a los descritos en EE.UU.: presentación entre pacientes VIH+, rapidez con que los contagiados han enfermado, el amplio rango de fármacos a los que estos gérmenes eran resistentes y una mortalidad superior al 50% en el primer mes. A pesar de que el número de brotes no es alarmante, existe una clara preocupación por el tema, que viene derivada de las características de nuestra situación epidemiológica anteriormente comentadas; España presenta un elevado número de casos anuales de TB con SIDA, siendo la mayoría de ellos toxicómanos con mala adherencia al tratamiento, que con frecuencia se agrupan en prisiones, centros de rehabilitación de toxicómanos, etc. creando las condiciones necesarias para favorecer la aparición de brotes de multiresistencia como los descritos en EEUU. El que hasta ahora no esté ocurriendo esto podría deberse a varios factores; que simplemente existiera un retraso en la epidemia de VIH respecto a EE.UU.,⁷⁶ a una mejor aplicación de los regímenes terapéuticos o a la inmunidad adquirida por nuestra elevada prevalencia de infección tuberculosa.¹³⁴

Hasta el momento ya se ha documentado un Brote de Multiresistencia en Madrid que ha afectado a 49 pacientes VIH en el periodo 92 - 95 con una mortalidad del 100%. En la actualidad se han detectado otro brote en este mismo hospital posiblemente con extensión a otro hospital de Málaga y que permanece aún en estudio.^{113, 178}

1.5-EL PROBLEMA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.

El problema más importante ante el que nos encontramos hoy día para controlar la TB en pacientes en los que se prescribe una terapéutica adecuada es el escaso grado de adherencia al tratamiento prescrito.^{3, 8, 167, 175} Actualmente, este grado de cumplimiento es el

determinante fundamental del resultado del tratamiento antituberculoso, y en caso de ser deficiente, el responsable de que ocurran abandonos, recidivas, aparición de cepas resistentes, y persistencia de un elevado índice de contagiosidad.

Según datos referidos a EE.UU., en 1979 un informe sobre quimioterapia de corta duración¹²⁷ revelaba que el 44% de los casos hubieron de ser excluidos del estudio por fallos en la toma de la medicación. En un reciente ensayo multicéntrico,⁶¹ el 39% de los pacientes que seguían un régimen de 6 meses y el 49% con un régimen de 9 meses se perdieron. El CDC, en un artículo de 1990,¹⁵⁷ decía que aproximadamente el 24,2% de los pacientes no llegaban a completar el régimen quimioterápico prescrito. Finalmente, los estudios más recientes cifran el incumplimiento en este país en torno al 20%.^{149, 191} De especial interés resulta la elevada tasa de incumplimiento en ciertos grupos de alto riesgo como alcohólicos, indigentes, o adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) donde casi el 90% de los casos no llegan a completar el régimen prescrito.^{33, 66, 132}

Entre los múltiples factores estudiados, la ausencia de domicilio fijo, drogadicción, enfermedad mental, antecedentes de mala cumplimentación y alcoholismo son factores que se asocian con un mal cumplimiento de la terapéutica.^{10, 27, 33, 149, 157, 200} Por el contrario, variables demográficas del tipo de sexo, edad, raza, clase social, educación, estado civil, ocupación o nivel de ingresos no han mostrado relación con la adherencia al tratamiento.^{3, 79, 141, 167, 194, 200} Otras variables que en algunos trabajos han tenido influencia negativa en el cumplimiento han sido la prescripción de tratamientos de larga duración,^{8, 61, 80, 167} con múltiples medicamentos o intervalos de toma frecuentes,^{10, 65, 167} una inadecuada relación médico-paciente,^{64, 80, 85, 143, 181} o el coste del tratamiento.^{10, 25, 181} Intervenciones como incentivos de diverso orden para que el paciente asista a los controles,²⁰² eliminación de los tiempos de espera mediante un sistema de

citas programadas e individualizadas,^{10, 11, 167} y facilidad de acceso al centro sanitario¹⁰ han conseguido, en algunas series, mejorar la adherencia.

1.5.1-TRATAMIENTOS DIRECTAMENTE OBSERVADOS (DOT).

Probablemente la forma más eficaz de asegurar el adecuado cumplimiento del tratamiento prescrito sea la observación directa de todas y cada una de las tomas que realice el paciente. Esta es la base de los DOT, en la que todo el tratamiento es supervisado, y por tanto es la única estrategia que asegura la cumplimentación del régimen tal y como se ha prescrito.^{3, 117, 118} El resurgimiento de la TB en EE.UU., el alarmante incremento en los niveles de resistencia y los brotes de multirresistencia, asociado a la mala adherencia al tratamiento y la dificultad de identificar a priori a estos casos, ha promovido el interés por esta forma de tratamiento, conocida prácticamente desde el inicio de la quimioterapia antituberculosa.²³

Aunque la comunidad médica reconoce al DOT como un método para mejorar la adherencia, existen amplias discrepancias en cuanto al modo en que se debería usar esta estrategia. Por un lado, los partidarios del DOT selectivo^{13, 20, 125, 145, 148} defienden su utilización sólo en aquellos colectivos en los que se demuestre o prevea una mala adherencia al tratamiento, manteniendo el método clásico de autoadministración para el resto de los pacientes. Sus argumentaciones se basan en que la administración generalizada de un tratamiento supervisado supondría una injerencia intolerable e innecesaria en la intimidad de aquellos pacientes que realizan el tratamiento correctamente,^{13, 20} además de precisar una costosa infraestructura, cuando en realidad, en muchas zonas la adherencia no supone un problema,¹⁴⁵ y con un programa de supervisión selectiva se han comunicado curaciones del 95%.²⁰ Por el contrario, otros muchos autores defienden actualmente la aplicación de un DOT universal, es decir, a todos los pacientes diagnosticados de TB.^{118, 180, 211, 212} Los motivos básicos esgrimidos son la

imposibilidad de determinar con certeza que pacientes no serán cumplidores,^{80, 143, 200} y la buena relación coste-beneficio que supone la insaturación de un DOT universal,^{36, 118, 180, 211,} incluso frente al tratamiento autoadministrado.^{213, 215} Además, estos programas han mostrado su efectividad, alcanzándose tasas de cumplimentación superiores al 90%, con menos del 10% de pérdidas,^{59, 214, 215} incluso en grupos de pacientes con antecedentes de fracaso del tratamiento y resistencias adquiridas se han obtenido buenos resultados.¹³² En algunos trabajos, este tipo de tratamiento ha permitido una reducción significativa en las tasas de resistencia a drogas y recidivas^{89, 212} (tabla 1-12).

Tabla 1-12. Tasas de recidivas y resistencias con tratamientos directamente observados (DOT) selectivos y universales.

<i>Parámetros de estudio</i>	<i>DOT Selectivo (%) (379 pacientes)</i>	<i>DOT Universal (%) (578 pacientes)</i>	<i>Diferencias (%)</i>
RECIDIVAS	20,9	5,5	74
RESISTENCIAS			
- Inicial	13	6,7	49
- Adquiridas	10,3	1,4	86
RECIDIVAS MULTIRRESISTENTES	6,1	0,9	85

Tomado de la referencia 212

Aunque el DOT universal es considerado actualmente la forma de tratamiento estándar en EE.UU.,^{4, 9, 56} y muchos autores atribuyen a su instauración una influencia capital en la mejora de las tasas de incidencia de la enfermedad en este país a partir de 1993,^{29, 89} sin embargo, no parece ser la solución definitiva al problema de la adherencia.¹⁴⁸ Recientemente se ha informado que en el programa de Denver, uno de los pioneros en este modelo de terapia, entre 1984 y 1994 el 18% de los pacientes cumplían criterios de mala adherencia al tratamiento, y en el 8,5% hubo un mal resultado del tratamiento, bien en forma de fracaso o reci-

diva.³⁵ Ante esto, algunos autores recomiendan una valoración individualizada de cada caso, en la que a veces, el tratamiento autoadministrado podría dar mejores resultados que la supervisión del mismo.¹⁴⁸

La situación actual es que las normativas norteamericanas (ATS, ALA),^{4, 9, 11} y la propia OMS²¹⁷ recomienda desde el año 1993 la utilización de una terapia directamente observada universal, mientras que en las europeas y la española, se aconseja un tratamiento supervisado en aquellos casos en que sospeche un riesgo de abandono o realización irregular del tratamiento.²⁰⁹

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.

2.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Un elemento indispensable de cualquier programa de control de la TB es el conocimiento de los resultados del tratamiento,^{123, 162} dato fundamental desde el punto de vista de epidemiológico, ya que el primer objetivo de cualquier programa es la curación del mayor número posible de casos. Por tanto, para conocer la efectividad de un programa en una zona, es decir, si se están cumpliendo los objetivos marcados en el mismo, sería necesario realizar una monitorización de los resultados del tratamiento. A pesar de la obviedad de esta aseveración, la realidad es que, según la OMS, menos de 15 países en todo el mundo poseen un sistema de monitorización de los resultados del tratamiento que permita saber que ocurre finalmente con el paciente.¹²³ Esto hace que en la mayoría de casos no se sepa que ocurre finalmente con aquellos pacientes que inician tratamiento, es decir, si se curan, fallecen se pierden, etc.^{162, 172, 206}

Aun en aquellos países que poseen sistemas de monitorización del tratamiento los problemas no están resueltos, debido a la falta de estandarización de las distintas categorías de resultados del tratamiento existente hasta la actualidad. Las categorías finales (curación, pérdida, cambios de tratamiento, etc.) que se han utilizado hasta ahora, salvo las bien establecidas como abandono o fracaso, se basaban en definiciones arbitrarias, no consensuadas, y en muchas ocasiones diferentes incluso en trabajos procedentes de una misma región.^{33, 42, 61, 98, 152, 208} Esta falta de homogeneidad metodológica dificulta, no solo conocer en que medida se cumplen los objetivos propuestos por la OMS, sino también realizar comparaciones entre los distintos estudios.

La ausencia de información sobre lo que ocurre con los pacientes que inician tratamiento, no solo nos impide conocer la eficacia de los programas actualmente en vigor, sino también aquellos aspectos que pudieran ser susceptibles de corrección o mejora. Un punto

muy interesante sería la posibilidad de desglosar las tasas de curación obtenidas en distintos grupos de población, con lo que se podrían identificar aquellos colectivos con mayor riesgo de incumplimiento del tratamiento, y actuar sobre ellos con intervenciones que permitiesen mejorar los resultados. Otro aspecto relevante es la posibilidad de predecir con cierta antelación la situación epidemiológica en un área en función de las tasas de curación obtenidas, ya que cuanto mayor sea este porcentaje, menor será el riesgo de infección de la población, lo que se traducirá en un descenso de la incidencia de la TB.

El primer intento serio de unificar criterios en este aspecto se produjo en 1997, al crear la OMS y la UICTER (Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias) un grupo de trabajo con el objeto de estandarizar la monitorización y los resultados del tratamiento de la TB en la región europea.²⁰⁶ Este grupo de expertos redactó un documento consensuado con las definiciones y procedimientos que deberían utilizarse en adelante para la monitorización del tratamiento de la TB, y que fue aceptado por 39 países en la 3ª Reunión Europea para el Control de la TB que tuvo lugar recientemente en Holanda.

A nivel de nuestro país la situación es aún peor. Si la incidencia real de la enfermedad en nuestro medio es desconocida debido a la infradeclaración existente, con los resultados finales del tratamiento ni siquiera podemos realizar una aproximación por falta total de datos. Apenas se han publicado unos pocos trabajos en los que se haga mención a la tasa de curación, muerte, pérdidas, abandonos, etc. obtenidos con los regímenes administrados, y en los pocos en que se menciona, las curaciones, incluso actualmente, no suelen superar el 70%.^{42, 49,}

^{92, 95, 98, 185} Un problema añadido en la valoración de estos trabajos es que las poblaciones que los componen son heterogéneas, incluyéndose porcentajes muy variables, según las series, de pacientes infectados por el VIH, toxicómanos, y otros grupos sociales con factores de riesgo que presentan gran influencia en los resultados del tratamiento. En nuestro país no se ha desa-

rrollado hasta ahora ningún estudio amplio tendente a analizar de forma específica la monitorización del tratamiento, ni los factores que se correlacionan con los distintos resultados obtenidos.

2.2.- OBJETIVOS GENERALES:

1.- Evaluar la efectividad del tratamiento de los pacientes con tuberculosis inicial en el ámbito del estudio, en términos de los resultados obtenidos: Resultados Satisfactorios (curación y tratamiento completo), Resultados Potencialmente Insatisfactorios (fracasos y tratamientos interrumpidos), Traslados y Exitus.

2.- Describir las medidas de control del tratamiento utilizadas.

Para ello se incluyen en el estudio todos los casos de tuberculosis inicial (TB) detectados en el ámbito del Área Sur de Sevilla en el período de estudio comprendido entre Enero 1994 - Diciembre 1996.

2.3.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Estimar la tasa de resultados satisfactorios obtenida en los pacientes con TB inicial, tanto de forma global como en cuanto a las diferentes categorías que lo conforman (curación y tratamiento completo), con el régimen terapéutico prescrito en el momento del diagnóstico y en el ámbito del estudio.

2. Estimar la tasa de mortalidad observada en los pacientes con TB inicial, en el tiempo previsto para la conclusión del régimen terapéutico prescrito, de forma global y desagregada según las variables epidemiológicas de persona, lugar y tiempo, en el ámbito del estudio.

3. Estimar la tasa de resultados potencialmente insatisfactorios obtenida en los pacientes con TB inicial con el régimen terapéutico prescrito en el momento del diagnóstico, tanto de forma global como en cuanto a las diferentes categorías que lo conforman (fracasos, abandonos, pérdidas y tratamientos prolongados), de forma global y desagregada según las variables epidemiológicas de persona, lugar y tiempo, en el ámbito del estudio.

4. Estimar la tasa de traslados efectuados antes de la conclusión del régimen terapéutico prescrito, de forma global y desagregada según las variables epidemiológicas de persona, lugar y tiempo, en el ámbito del estudio.

5. Estimar la frecuencia con la que es modificado el esquema terapéutico prescrito en el momento del diagnóstico, en los casos de TB inicial, describiendo sus principales causas (toxicidad, fracaso del tratamiento, toma irregular de medicación, abandono del tratamiento, intolerancia grave y otras), según las variables epidemiológicas de persona, lugar y tiempo, en el ámbito del estudio.

6. Determinar el nivel asistencial y tipo de consulta que realiza el control del tratamiento de los pacientes con TB inicial, y en que medida, este aspecto pudiera influir sobre los resultados finales del tratamiento.

7. Describir las medidas de control del tratamiento efectuadas así como su frecuencia en función de los distintos niveles asistenciales y tipos de consultas encargados del control del tratamiento.

8. Estimar las posibles repercusiones de los distintos factores y situaciones de riesgo de TB en las distintas categorías de los resultados del tratamiento.

3.- MATERIAL Y MÉTODO.

3.1.- ÁMBITO DEL ESTUDIO.

El ámbito del estudio fue el de la población adscrita al Área Sur de Sevilla. Dicha Área cuenta con un total de 341595 habitantes, y se encuentra dividida en 3 Distritos Sanitarios; Alcalá, Utrera y Morón, que cuentan con poblaciones de 135.770, 124.223, y 81.602 habitantes respectivamente. La población que constituye nuestra área es eminentemente semiurbana, con poblaciones como Dos Hermanas o Alcalá, cercanas a la capital, y que cuentan con 80.000-90.000 habitantes, aunque también existen otras de carácter más rural, alejadas de la ciudad y con censos de población entre los 10.000-15.000 habitantes.

3.2.- SUJETOS DE ESTUDIO.

Fueron todos los casos de tuberculosis inicial (TB) detectados en el Área Sur de Sevilla durante el periodo de estudio señalado. Los casos de TB en pacientes internados en Centros Penitenciarios se excluyeron del estudio, debido a las especiales características de movilidad a que está sometido este tipo de población. De la misma forma, se excluyeron del estudio los casos de TB causados por micobacterias atípicas.

3.3.- DISEÑO.

Estudio sobre la efectividad del tratamiento antituberculoso en una cohorte constituida por los casos de TB inicial detectados en el ámbito del Área Sur de Sevilla en el período de estudio señalado. La efectividad del tratamiento se midió en términos de los resultados obtenidos en cada caso al término del tratamiento prescrito.

3.4.- PERÍODO DE ESTUDIO.

El período de inclusión de casos fue el comprendido entre el 1 de Enero de 1994 y el 31 de Diciembre de 1996, aunque el estudio se cerró el 30 de Septiembre de 1997, al objeto de recoger los resultados del tratamiento inicial de los casos incluidos en Diciembre de 1996 con regímenes de 9 meses de duración.

3.5.- DEFINICIÓN DE “CASO DE TB INICIAL”.

A efectos de este estudio se ha definido como “caso de TB inicial” a todo paciente en cuya historia clínica no se describía ningún antecedente ni de diagnóstico ni de tratamiento previo de la TB, y que durante el período de estudio inició tratamiento antituberculoso y se le mantuvo hasta el momento previsto de su finalización, a menos que hubiese fallecido o el paciente lo hubiese abandonado voluntariamente.

Los pacientes con cultivo positivo para M. tuberculosis a los que no fue posible prescribir tratamiento por haber muerto, se consideraron también como casos confirmados e incluidos en el estudio para el cálculo de la incidencia y la mortalidad.

3.6.- DEFINICIÓN DE “TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO”.

Para los efectos de este estudio, se consideró que el médico prescribió quimioterapia antituberculosa cuando indicó al paciente la toma de dos o más de los siguientes fármacos, y se había descartado que se tratase de un caso de quimioprofilaxis antituberculosa, o un caso de lepra: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Estreptomicina, Etambutol, Capreomicina,

Amikacina, P.A.S., Cicloserina, Protionamida, Clofazimina, Ofloxacino, Ciprofloxacino, Rifabutina.

3.7.- DEFINICIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO INICIAL.

La categorización de los resultados del tratamiento que hemos adoptado se basa en el documento de consenso para la estandarización de los resultados del tratamiento acordado por expertos de la Organización Mundial de la Salud y de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Los resultados del tratamiento inicial se catalogaron como:

a) CURACIÓN.- Se consideraron curados todos aquellos casos en los que existió constancia en su historia clínica de haber completado el tratamiento prescrito de forma correcta y además,

i) Si el diagnóstico se confirmó por cultivo, existió al menos un cultivo negativo documentado durante la fase de seguimiento.

ii) Si el diagnóstico se basó en microscopía únicamente, existió evidencia documentada de al menos dos muestras con microscopía negativa en la fase de seguimiento, una de las cuales fue al final del tratamiento.

b) TRATAMIENTO COMPLETO.- Se consignó como tratamiento completo todos aquellos casos en los que existió constancia en su historia clínica de haber completado el tratamiento prescrito de forma correcta y haber sido dado de alta por su médico, pero en los cuales,

- i) En aquellos casos en los que el diagnóstico se realizó en base a una bacteriología positiva, no existió constancia en la Historia clínica de conversión microbiológica.
- ii) El diagnóstico no se realizó en base a una muestra microbiológica positiva.
- iii) Se trató de una localización extrapulmonar.

c) **FRACASO DEL TRATAMIENTO.**- Se consignaron como tales aquellos casos que,

- i) No habían conseguido la conversión bacteriológica al cuarto mes de tratamiento antituberculoso.
- ii) Tras haber negativizado el esputo, volvieron a aparecer dos o más cultivos positivos con número creciente de colonias.

En aquellos casos catalogados como *fracasos*, la Historia clínica se cerró, el resultado final fue el de *fracaso* y, a efectos del presente estudio, no se valoró el nuevo tratamiento, ya que hubiese sido un paciente previamente tratado y habría perdido su condición de inicial.

d) **MUERTE / EXITUS.**- Se aplicó a todos los casos en cuyas historias clínicas existía constancia de su fallecimiento,

- i) Como consecuencia directa de la TB o de su tratamiento.
- ii) Como consecuencia de otra enfermedad independiente de la TB y/o de su tratamiento.

e) **TRATAMIENTO INTERRUMPIDO.**- Se consignaron como tal los siguientes supuestos:

i) **ABANDONO DEL TRATAMIENTO.**- Pacientes que habían interrumpido el tratamiento por un periodo de tiempo superior a un mes, independientemente del motivo que lo originase.

ii) **TRATAMIENTO PROLONGADO.**- Se consignaron como tales aquellos casos en los que el tratamiento no se había completado después de tres meses de la fecha prevista de finalización (es decir, en 9 meses si era un régimen estándar, en 12 meses si se prescribió un régimen de 9 meses, etc.).

iii) **PÉRDIDA.**- Se consignaron como tal aquellos casos que dejaron de acudir a las revisiones, por lo que resultó imposible conocer si el paciente había realizado el tratamiento de forma correcta o no.

En cualquiera de los tres supuestos consignados como *tratamiento interrumpido*, la Historia clínica se cerró, el resultado final fue el de *tratamiento interrumpido o específicamente alguno de los tres supuestos*, y, a efectos del presente estudio, no se valoró el nuevo tratamiento, ya que hubiese sido un paciente previamente tratado y habría perdido su condición de inicial..

f) **TRASLADO.**- Se aplicó a todo paciente en el que existió constancia de cambio de residencia en su historia clínica.

A la hora de realizar el análisis, los anteriores resultados se pueden resumir en 4 categorías:

* **RESULTADO SATISFACTORIO:** Estaría compuesto por todos los pacientes que completaron el tratamiento y fueron dados de alta por su médico en un periodo de tiempo no superior a 3 meses desde la fecha prevista de finalización del mismo. El resultado satisfactorio incluye los resultados de **CURACIÓN** y **TRATAMIENTO COMPLETO**.

* **RESULTADO POTENCIALMENTE INSATISFACTORIO:** Estaría compuesto por aquellos pacientes que, sin haber fallecido, se desconocía si han completado el régimen prescrito, o no lo habían hecho después de 3 meses del teórico final. Esta categoría incluye los resultados de *FRACASO, ABANDONO, PÉRDIDA y TRATAMIENTO PROLONGADO*.

* **EXITUS:** Pacientes que fallecieron antes del inicio del tratamiento o en el curso del mismo, cualesquiera que fuese la causa.

***TRASLADO:** Pacientes que fueron trasladados antes de finalizar el tratamiento prescrito.

3.8.- FUENTES DE INFORMACIÓN.

a) **RASTREO DE POSIBLES CASOS:** Para la detección de posibles casos se rastrearon las siguientes fuentes de información:

- Registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) de la Junta de Andalucía.
- Laboratorio de Microbiología de los hospitales de Valme y El Tomillar.
- Registro de altas hospitalarias de los hospitales de Valme y El Tomillar.
- Servicio de Farmacia Hospitalaria del hospital de Valme.
- Servicio de Anatomía Patológica del hospital de Valme.
- Registro de SIDA de Andalucía.
- Consultas externas de Pediatría del hospital de Valme.
- Consulta monográfica de patología tuberculosa del hospital de Valme.

b) RECOGIDA DE INFORMACIÓN PARA CARACTERIZAR EL CASO: Toda la información se recogió exclusivamente a partir de las Historias Clínicas de los pacientes, y fue la siguiente (ver ANEXO 1):

- Contacto previo con TB.
- Enfermedades predisponentes.
- Grupos de riesgo.
- Cuadro clínico.
- Inmunidad.
- Radiografía de tórax.
- Localizaciones de la enfermedad.
- Métodos de diagnóstico.
- Antibiograma.
- Clasificación Epidemiológica.
- Tratamiento específico.
- Revisión de contactos.

Se definió como VIH+ a todo aquel paciente en el que se detectaron anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), confirmado con un resultado positivo mediante la técnica de Western-Blot. Se definió como VIH- o indeterminado a todo aquel paciente que presentó un resultado negativo para la técnica de Western-Blot, así como a aquellos otros sin factores de riesgo para la adquisición de esta infección en los que no se realizó determinación del VIH.

Para definir las localizaciones de la TB, los pacientes se clasificaron atendiendo a los órganos afectados en 9 categorías: pulmonar, pleural, linfática, urogenital, diseminada, abdomi-

nal, osteoarticular, meníngea y otras. Todos los casos con TB pulmonar y adenopatías intratorácicas en radiografía o TAC de tórax se consideraron como exclusivamente pulmonares. Los casos con más de una localización se contabilizaron para cada una de ellas. Las localizaciones anteriores pueden quedar resumidas en tres: TB pulmonar, que incluye a aquellos casos con afectación exclusivamente pulmonar; TB extrapulmonar, que incluye a aquellos casos con afectación exclusivamente extrapulmonar; TB mixta, que incluye pacientes con participación tanto pulmonar como extrapulmonar. La denominación TB intratorácica hace referencia al grupo de pacientes que presentan localización pulmonar o pleural de la enfermedad, o combinación de ambas. Dentro de la categoría de TB diseminada se han incluido todos los casos que presentaron al menos uno de los siguientes criterios: 1.- Patrón histológico o radiológico miliar; 2.- Afectación de más de 2 órganos extrapulmonares no contiguos; 3.- Biopsia de médula ósea positiva; 4.- Cultivo de *M. tuberculosis* en sangre periférica.

Para valorar el tipo de consulta que controló el tratamiento, se establecieron 2 categorías:

1.) Consultas monográficas de TB: se consideraron como tales a aquellas consultas dedicadas exclusivamente al control de pacientes con enfermedad y/o infección tuberculosa. En nuestro medio, la consulta monográfica dependía del Servicio de Neumología.

2.) Consultas no monográficas de TB: se consideraron como tales al resto de las consultas, es decir, aquellas en las que se controlaban pacientes con TB, pero no de forma exclusiva. Entre ellas había consultas generales de Medicina Interna, consultas de SIDA, pediátricas, etc.

c) RECOGIDA DE INFORMACIÓN PARA CARACTERIZAR EL CONTROL Y

LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO: Toda la información se recogió exclusivamente a partir de las Historias Clínicas de los pacientes, y fue la siguiente (ver ANEXO 2):

- * Variables de identificación del Centro y tipo de consulta encargado del control del tratamiento.
- * Controles efectuados durante el tratamiento (clínicos, radiológicos, bacteriológicos y tomas de la medicación).
- * Modificaciones del tratamiento inicial.
- * Conclusión del tratamiento.
- * Resultados finales del caso.

Para poder comparar el número de controles efectuados independientemente del número de meses del régimen prescrito, se utilizó el término “Índice de Revisiones” (IR), que se obtuvo dividiendo el número de revisiones efectuadas entre el número de meses de tratamiento.

Para poder comparar el número de controles radiológicos solicitados independientemente del número de revisiones a las que acudieron los pacientes, se utilizó el término “Índice Radiológico” (IRX), que se obtuvo dividiendo el número de radiografías solicitadas entre el número de revisiones a las que acudió el paciente. De la misma forma, el “Índice Bacteriológico” (IB) pretende reflejar el número de controles bacteriológicos solicitados de forma independiente de los controles a los que acudió el paciente ($IB = \text{número de controles microbiológicos solicitados} / \text{número de revisiones a las que acudió el paciente}$).

En el presente estudio se consideraron *modificaciones del tratamiento* a aquellas que obligaron a una modificación substancial del tratamiento, entendiendo como tal la inclusión o exclusión de algún fármaco diferente a los prescritos inicialmente, o bien una prolongación del régimen inicial más allá de 3 meses del teórico fin por cualquier motivo.

3.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico Epi Info v. 6.0.

El análisis estadístico se realizó con los paquetes Epi Info v. 6.0 y SPSS/PC.

Se calcularon las distribuciones de frecuencias y las medidas de centralización y dispersión de las variables del estudio. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 con corrección de Yates; cuando el valor esperado de una casilla fue menor de 5, se utilizó el test exacto de Fisher de dos colas. La comparación de medias se realizó con el test de la t de Student si los datos estaban distribuidos normalmente; en caso contrario, se aplicó el test no paramétrico de Mann-Whitney.

El modelo logístico fue la técnica multivariante elegida. La construcción del modelo se efectuó con un procedimiento de tipo "backward", es decir, partiendo de un modelo saturado (aquel que incluye a todas las variables independientes de interés) se fueron suprimiendo las variables que menos aportaban a la capacidad de predicción del modelo. Las variables dependientes fueron las distintas categorías de resultados finales del tratamiento. Las variables independientes estudiadas fueron: sexo, grupos de edad, infección VIH, ADVP, ADVI, diabetes mellitus, etilismo crónico, neoplasias, insuficiencia renal, estancia previa en prisión, ausencia de domicilio fijo, pertenencia a centro de rehabilitación de toxicómanos, prescripción de un régimen de más de 6 meses de tratamiento, haber acudido los contactos a revisión y en el caso de muerte, las distintas localizaciones de la enfermedad. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

3.10.- ANEXO 1- HOJA DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL CASO.

1. FILIACIÓN

APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____
 Nº HISTORIA CLÍNICA: _____ Nº SEGURIDAD SOCIAL: _____ DNI: _____
 DOMICILIO: _____ DISTRITO: _____ CIUDAD: _____
 FECHA NACIMIENTO: _____ EDAD: _____ TLFN: _____

2. CONTACTO CON TB PREVIO.

a) NO; No consta (NC); Familiar conviviente (FG); Familiar no conviviente (FGN); Conviviente no familiar (CNG); Contacto profesional (CP); Contacto escolar (CE); Novio/amigo (CA); Otros contactos (OT).

b) Tiempo del contacto en años.

c) Nº historia del contacto.

3. ENFERMEDADES PREDISPONETES.

NO; Diabetes mellitus (DM); Etilismo crónico (EC); Cirrosis hepática (CH); ADVP; Infección VIH; Gastrectomía (GT); Silicosis (SL); Neoplasia hematológica (NH); Neoplasia pulmonar (NP); Otras neoplasias (ON); Insuf. Renal crónica (IR); Desnutrición (DN); Tto. Esteroideo (TC); Tto. Inmunosupresor (TI); Embarazo-puerperio (EM); Otra (OT).

4. GRUPOS DE RIESGO.

NO; Indigentes (VG); Colegio/Guardería (CG); Prisiones (PR); Sanitario (SN); Residencia ancianos (RA); Centro rehabilitación toxicómanos (CRT); Cuartel (MIL); Colectivos cerrados (CR); UDVI; Inmigrantes (IM).

NOMBRE DEL COLECTIVO:

CIUDAD:

5. CUADRO CLÍNICO.

- a) Asintomático: SÍ / NO b) Fecha inicio síntomas: c) Fecha 1ª consulta:
- d) Motivo Consulta: Síndrome tóxico (ST); S. tóxico con síntomas pulmonares (STP); Hemoptisis (HF); Derrame pleural (DP); S. extratorácica (SE); Revisión contactos (RC); Enfermedad no relacionada (ENR).

6. SITUACIÓN INMUNITARIA.

- a) Situación VIH: VIH+ / VIH- / No hecho. b) CD4:
- c) Mantoux: Hecho / No hecho. d) Mantoux en mm.: e) Otro (especificar):

7. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.

- a) Normal (NOR); Anormal no cavitada (ANN); anormal cavitada (ANC); No hecha (NH).
- b) Rx parénquima: Infiltrado (IA); Lesiones fibróticas (LF); L. F. Calcificada (FC); Nódulo único (NU); N. múltiples (NM); Patrón miliar (PM); Reducción volumen (RV); Atelectasia (AT); Cavitación (CV).
- c) Rx pleural: NO; Derrame típico (DPT); Derrame atípico (DPA); Derrame bilateral (DB); Neumotórax (NM); Hidroneumotórax (HMN); Paquipleuritis (PQ); Paquipleuritis calcificada (PQC); Casquete apical (CSP).
- d) Adenopatías: NO; Hiliares (HL); Mediastínicas (MD); Hiliares calcificadas (HLC); Mediastínicas calcificadas (MDC).

8. TUBERCULOSIS INTRATORÁCICA.

NO; D. Microbiológico (MB); D. Histológico (HG); D. Mixto (MX); D. Clínico (DC).

a) TB Pulmonar: NO; MB; HG; MX; DC.

b) TB linfática intratorácica: NO; MB; HG; DC; MX.

c) TB Pleural: NO; MB; HG; DC; MX; Químico (QM).

d) TB Bronquial: NO; MB; HG; MX; DC. Localización:

8b. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA TB INTRATORÁCICA.

	BK	LW
Espuito		
J. Gástrico		
BAS		
Cepillado		
BAL		
L. Pleural		

	ZH	HG	BK	LW
BTB				
B. Bronquial				
B. Pulmonar				
B. Pleural				
PAPT				
PA endobrnq.				

9. TUBERCULOSIS EXTRATORÁCICA.

NO; MB; HG; MX; DC.

a) Diseminada: SÍ / NO.

b) Localización 1:

Tipo de diagnóstico:

c) Localización 2:

Tipo de diagnóstico:

d) Localización 3:

Tipo de diagnóstico:

9b. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA TB EXTRATORÁCICA.

	BK	LW
Orina		
LCR		
Hemocultivo		
Lq. Articular		
Lq. Ascítico		
PA ganglio		
PA otro organo		

	ZH	HG	BK	LW
B. Ganglio				
B. Médula ósea				
B. Hepática				
B. Urogenital				
B. Peritoneal				
B. Laríngea				
B. Otros órganos				

10. DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS.

- a) Método diagnóstico inicial de la TB:
- b) Tipo de diagnóstico final: HG; MB; MX.
- c) Localización de las lesiones: Pulmonar (PM); Extrapulmonar (ET); Mixta (MT).
- d) Tipificación de la mycobacteria: NH; M. Tuberculosis (MT); M. Ambiental (MA).
- e) Especialidad que establece el diagnóstico: Neumología (NML); Infeccioso (INF); M. Interna (MI); Pediatría (PED); M. de familia/ M. general (MF); Otras especialidades (OT).
- f) Hospitalización: NO; Para diagnóstico (HD); Aislamiento (HA); Complicación (HC); Otro motivo (HO).
- g) Fecha ingreso: Fecha alta:

11. ANTIBIOGRAMA.

a) No hecho (NH); Sensible a todo (TS); Resistente (R).

b) Resistencia (especificar):

12. QUIMIOPROFILAXIS PREVIA.

No realizada (NH);

Realizada (tipo de quimioprofilaxis):

13. CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

Caso índice (CI);

Caso secundario (CS);

Caso Fuente (CF).

14. TRATAMIENTO ESPECÍFICO.

a) Quimioterápico: NO; 2RHZE/4RH (RA); 2RHZ/4RH (RC); 2RHE/7RH (RB); 2RHZE/7RH (RE); 2RHZ/7RH (RF); Régimen distinto (RD).

b) Quirúrgico: NH; Tubo drenaje torácico (TD); Resección pulmonar (RP); Exéresis quirúrgica de otros órganos (EQ); Drenaje quirúrgico (DQ).

c) Fecha inicio tratamiento:

15. REVISIÓN DE CONTACTOS.

SÍ; NO; No indicada (NI)

a) Realizada en:

b) Total convivientes:

Revisados:

Infectados:

No Infectados:

TB pasada:

Enfermos:

No revisados:

c) Quimioprofilaxis 1ª:

Quimioprofilaxis 2ª:

Quimioprofilaxis totales:

16. INFECCIÓN VIH. CARACTERÍSTICAS.

- a) Grupo de riesgo: UDVP; Homosexual (HM); Heterosexual (HT); Transfusión(TS); Otros (OT).
- b) Años de VIH:
- c) Estadio CDC previo al diagnóstico de TB:
- d) Enfermedades previas asociadas al VIH:
- e) Tratamiento antiretroviral previo: NO; AZT; DDI; AZT+DDI; Otros (OT).

3.11.- ANEXO 2- HOJA DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL CONTROL Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO.

1.VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN DEL CENTRO ENCARGADO DEL CONTROL DEL TRATAMIENTO.

- a) Apellidos del paciente: Nº historia clínica:
- b) Centro que controla el ttº: Hospital (H); Centro Salud (CS); Ambulatorio/Consultas externas (AMB); Consultorio médico (CNS); Dispensario antituberculoso (DS); Otro (OT).
- c) Tipo de Consulta: Monográfica de TB (CTB); General (GN); Consulta de VIH (VIH).

2. CONTROLES EFECTUADOS DURANTE EL TRATAMIENTO.

- a) Control clínico: NO; Control efectuado (CE); No acude al control programado (NA).
- b) Toma de la medicación: Regular (RG); Irregular (IG); Abandono ttº (ABN); No consta (NC).
- c) Control Radiológico: NO; Rx no solicitada (NS); Rx normal (NM); Mejoría lesiones (MJ); Lesiones estables (LE); Progresión lesiones (PL).
- d) Control bacteriológico: No solicitada (NP); No expectoración (EN); BK-/LW no hecho (1); BK-/LW- (2); BK-/LW+ (3); BK+/LW NO HECHO (4); BK+/LW+ (5); BK+/LW- (6).

Fecha						
C. Clínico						
Toma medicación						
C. RX						
C. Bacteriológico						

4. MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO INICIAL.

a) Realizadas: SÍ / NO.

b) Causa modificación: Toxicidad (TX); Resistencia 1ª (RP); Error dosificación (DE); Error composición (EC); Frecuencia irregular (FI); Abandono ttº (AB); Fracaso ttº (FR); Evolución desfavorable (ME); Otra causa (OT).

c) Tipo de modificación: Prolongación fase continuación (PC); Cambio esquema ttº (CE); Reinicio régimen inicial (RI).

d) Toxicidad responsable: NO; Hepática (HP); Neurológica (SNC); Renal (RN); Oftálmica (OJ); Gastrointestinal (GI); Hipersensibilidad (HS); Articular (AR); Hematológica (HM); Otra (OT).

e) Fecha de la modificación:

f) Fármaco responsable:

	2º ESQUEMA	3º ESQUEMA	4º ESQUEMA
FÁRMACOS	Duración (meses)	Duración (meses)	Duración (meses)
Isoniacida			
Rifampicina			
Pirazinamida			
Etambutol			
Estreptomicina			
Cicloserina			
Protionamida			
Ofloxacino			
Ciprofloxacino			
Otros			

5. CONCLUSIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL.

NO; SÍ. Fecha de la finalización:

6. RESULTADOS FINALES DEL CASO.

a) Resultado Satisfactorio:

- SI: Curación / Tratamiento completo
- NO

b) Resultado potencialmente Insatisfactorio:

- SI: Fracaso / Tratamiento Interrumpido (Abandono / Pérdida / Tratamiento prolongado).
- NO

c) Exitus:

- SI: Relacionado con TB o su tratamiento / Sin relación con TB ni su tratamiento
- NO

d) Traslado:

- SI
- NO

e) Fecha de éxitus/resultado potencialmente insatisfactorio:

4.- RESULTADOS (I).

CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS.

4.1 - MORBILIDAD.

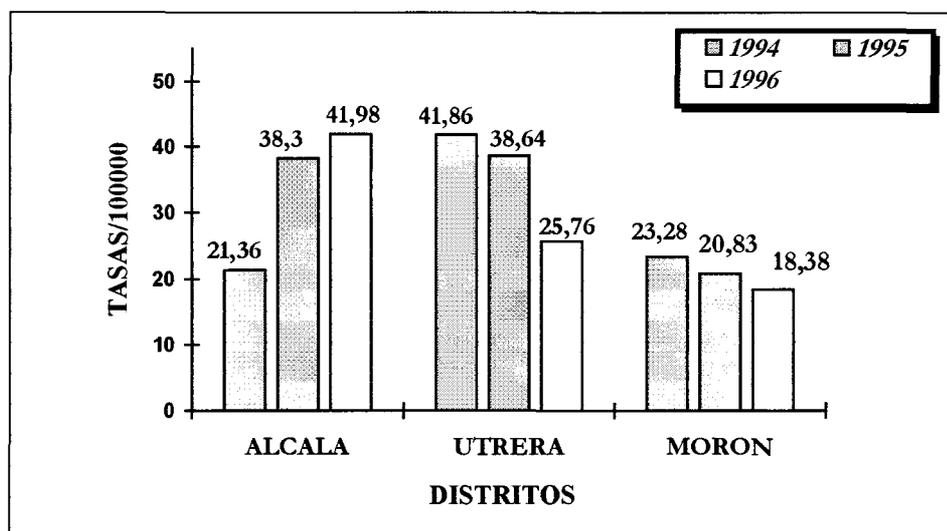
Durante el periodo de estudio se detectaron un total de 321 casos de tuberculosis inicial (TB), lo que supone una tasa de incidencia anual media de 31.3 casos / 100000 habitantes. La distribución por años fue de 100 casos en 1994, 117 en 1995 y 104 en 1996, con tasas de 29.27, 34.25 y 30.45 casos / 100000 habitantes respectivamente (tabla 4-1).

Tabla 4-1. Distribución anual de los 321 casos de TB inicial.

<i>Año</i>	<i>Nº total de Casos</i>	<i>Tasas totales X 100.000</i>	<i>Población (habitantes)</i>
1994	100	29,27	341.595
1995	117	34,25	341.595
1996	104	30,45	341.595

La distribución de los casos por los distintos distritos sanitarios del área no fue homogénea. Así, por ejemplo, en el distrito de Morón, la tasa más elevada de los tres años fue inferior a la menor de cualquiera de los otros dos distritos. Por otro lado, la evolución de las tasas de incidencia en los distritos de Alcalá y Utrera presentan una imagen especular, aumentando en la primera de ellas la tasa de incidencia de manera sostenida durante los tres años, en magnitud similar al descenso de las tasas en la segunda a lo largo del mismo periodo. (fig. 4-1)

Un 11% (34/321) de los casos fueron diagnosticados y seguidos fuera de nuestra Área Hospitalaria. Veinticinco de estos pacientes lo hicieron en el Área Centro de Sevilla, 8 en el Área Norte de Sevilla y, finalmente 1 se controló en el Área Hospitalaria de Jerez de la Frontera.

Figura 4-1. Tasas por Distritos Sanitarios y años.

4.2- INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN VIH ASOCIADA A TB.

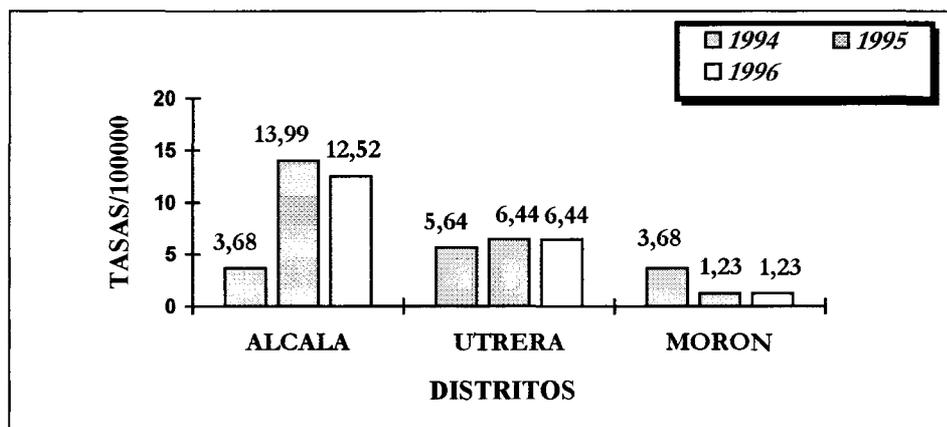
El 21% (69/321) de los pacientes diagnosticados de TB estaban, además, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que supuso para este grupo una tasa de incidencia media anual de 6.73 casos / 100000 habitantes. El número de casos con coenfermedad VIH/TB y sus correspondientes tasas anuales, así como su distribución por distritos sanitarios se muestran en la tabla 4-2 y la figura 4-2. La incidencia de infección VIH asociada a la TB varió en los distintos distritos sanitarios, oscilando entre el 29,7% del distrito de Alcalá, y el 9,8% de Morón.

Tabla 4-2. Distribución anual de los casos de coenfermedad VIH/TB.

Año	Nº de casos VIH +	Tasas VIH + x 100.000	Población (habitantes)
1994	15	4,39	341595
1995	28	8,20	341595
1996	26	7,61	341595

La drogadicción por vía parenteral (ADVP) fue la práctica de riesgo responsable de la infección VIH en el 83% (57/69) de las ocasiones. El 11% (8/69) de los casos se debieron a prácticas heterosexuales, y el 6% restante (4/69) eran homosexuales.

Figura 4-2. Tasas por Distritos Sanitarios y años en casos con coenfermedad VIH/TB.



El diagnóstico de TB se realizó una media de 2,6 años después del diagnóstico del VIH, oscilando entre aquellos casos que se sabían infectados hacía 10 años (2 casos) y aquellos en los que el diagnóstico se realizó simultáneamente al de TB (22 casos). La TB fue la primera manifestación de SIDA en el 77% (49/64) de los casos en los que constaba este dato, mientras el 23% (15/64) restante habían sufrido previamente a la TB alguna enfermedad relacionada con el VIH.

Existía información sobre la situación inmunológica de 62 pacientes. La media de CD4 fue de 204 ± 232 cel/ml, con mediana de 144 cel/ml, y valores extremos entre 0 y 983 cel/ml. El 60% (37/62) de estos pacientes tenían menos de 200 cel CD4/ml en el momento de ser diagnosticados de TB, el 30% (19/62) tenían entre 200 y 500 cel CD4/ml, y sólo el 10% (6/62) poseían más de 500 cel CD4/ml.

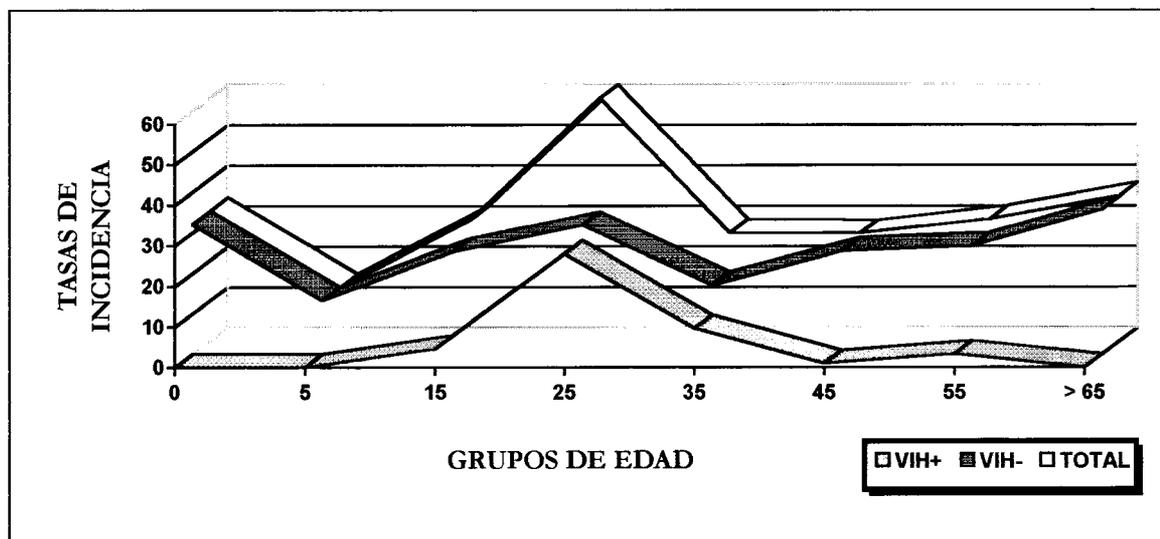
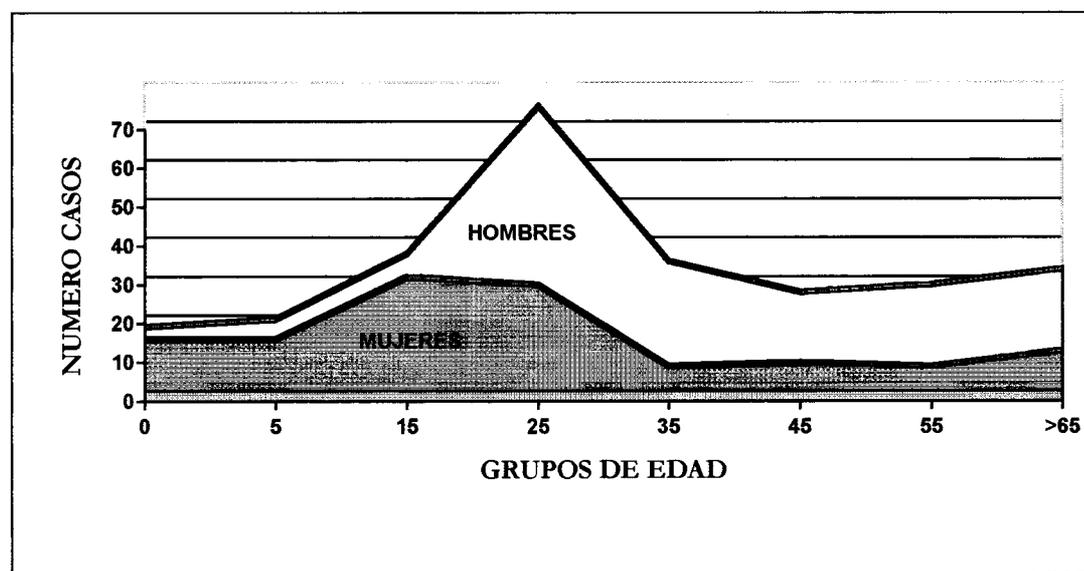
4.3- DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.

La media de edad de los 321 casos era de $34,05 \pm 20,2$ años. La curva de distribución por grupos de edad (tabla 4-3. y fig. 4-3) muestra un predominio de la enfermedad en adultos jóvenes, con un 62% de los casos en edades inferiores a 35 años y un pico máximo de incidencia en el grupo de 25-34 años, que supone el 29% del total de casos y una tasa específica de 60,00/100000, el doble que el global de la serie.

En los pacientes con coinfección VIH, la edad media era inferior a la de los restantes casos, si bien las diferencias no fueron significativas ($31,8 \pm 7,6$ vs. $34,6 \pm 22,4$; $p=NS$). Su distribución por edades fue asimismo diferente (tabla 4-3 y fig. 4-3), concentrándose el 64% de los casos en el grupo de 25-34 años, lo que supone el 47% del total de casos incluidos en este grupo de edad. Esta peculiar distribución de los casos VIH+ tiene una marcada influencia sobre la morfología de la curva de distribución por grupos de edad general, hasta el punto, que si excluyésemos a estos pacientes del análisis, la morfología de la curva de los casos VIH- sería la de una línea ascendente casi continua desde el grupo de 5-14 años hasta el de mayores de 65 años, como lo demuestra que este último grupo de edad presentase la tasa de incidencia más elevada (35,80 casos/100000 habitantes) (fig. 4-3).

Tabla 4-3.- Distribución de los casos por grupos de edad.

GRUPOS DE EDAD	VIH+ (n = 69)	VIH- (n = 252)	Global (n = 321)	Tasas / 100.000 (n = 321)
0-4	--	23 (9%)	23 (7%)	32,15
5-14	--	25 (10%)	25 (8%)	13,25
15-24	9 (13%)	49 (19%)	58 (18%)	29,98
25-34	44 (64%)	50 (20%)	94 (29%)	60,00
35-44	12 (17%)	21 (8%)	33 (10%)	26,82
45-54	1 (2%)	25 (10%)	26 (8%)	26,54
55-64	3 (4%)	24 (10%)	27 (8%)	30,15
>65	--	35 (14%)	35 (11%)	35,80

Figura 4-3.- Distribución de las tasas de incidencia anual media por grupos de edad.**Figura 4-4.-** Distribución según edad y sexo de los pacientes.

En cuanto a la distribución por sexos, el 65% (210/321) de los casos eran hombres, frente al 35% (111/321) de mujeres, lo que se traduce en una relación hombre/mujer de 1.8. La edad media de los hombre fue significativamente superior a la de las mujeres ($37,0 \pm 19,6$ años vs. $28,4 \pm 20,2$ años; $p < 0,001$). La frecuencia de la enfermedad en ambos sexos son

similares hasta el grupo de 25-34 años, donde el número de varones triplica al de mujeres (fig. 4-4). Entre los pacientes VIH+, existió una mayor proporción de hombres (55/69 vs. 155/252; $p=0,007$).

4.4- FACTORES DE RIESGO PERSONAL Y GRUPOS DE RIESGO SOCIAL.

El 42% (134/321) de los casos presentó algún factor de riesgo para la progresión de la TB de infección a enfermedad (tabla 4-4.). Los factores que se hallaron con mayor frecuencia fueron la infección VIH (69/321), la adicción a drogas vía parenteral (ADVP) (63/321), y el etilismo crónico (43/321). El 46% (61/134) de estos casos presentaron un sólo factor de riesgo, el 47% (63/134) tenían dos factores, y el 7% (10/134) tenían tres factores de riesgo para desarrollar TB.

Tabla 4-4.- Presencia de factores de riesgo para el desarrollo de TB.

PRESENTES	134/321	42%
<i>Infección VIH</i>	69	21%
<i>ADVP</i>	63	20%
<i>Etilismo crónico</i>	43	13%
<i>Diabetes</i>	13	4%
<i>Neoplasias</i>	11	3%
<i>Desnutrición</i>	5	2%
<i>Gastrectomía</i>	2	1%
<i>Insuficiencia renal</i>	2	1%
<i>Gestación/puerperio</i>	1	--

ADVP = Adicción a drogas vía parenteral.

El 12% (38/321) de los pacientes estaba incluido en algún grupo social con mayor riesgo de progresión a enfermedad TB (tabla 4-5.), sobre todo el de adictos a drogas por vía inhalatoria (ADVI) (24/321), seguido por el de pacientes con antecedentes de haber estado en prisión (8/329). El 89% (34/38) de estos pacientes pertenecía sólo a un grupo de riesgo, mientras que el 11% (4/38) lo hacía en dos o más de ellos. El colectivo de inmigrantes no tuvo repercusión en nuestra serie al no detectarse ningún caso.

Especial mención merece el hecho de que los factores de riesgo personal y social se concentraron en el grupo de adultos jóvenes, de tal manera que el 95% (36/38) de los pacientes que pertenecían a grupos de riesgo social, y el 67% (90/134) de los que presentaban algún factor de riesgo para TB tenían entre 15 y 44 años. Aquellos factores más prevalentes también se asociaron a este grupo de jóvenes; así, el 43% (64/148) de los casos de TB con edades comprendidas entre 20 y 40 años presentaban infección VIH, eran adictos a drogas por vía parenteral o inhalatoria, o habían estado recientemente en prisión.

Tabla 4-5.- Pertenencia a grupos sociales con mayor riesgo para el desarrollo de TB.

<i>PERTENENCIA</i>	38/321	12%
<i>ADVI</i>	24	7%
<i>Prisiones</i>	8	2%
<i>Centro Desintoxicación</i>	4	1%
<i>Indigentes</i>	3	1%
<i>Sanitarios</i>	2	1%
<i>Enseñanza</i>	1	--
<i>Inmigrantes</i>	--	--

ADVI = Adicción a drogas vía inhalatoria.

4.5- ANTECEDENTES DE CONTACTO CON ENFERMOS DE TB.

El 31% (98/321) de los enfermos presentaba el antecedente de haber estado en contacto con un caso conocido de TB, siendo la antigüedad del contacto inferior a 2 años en 67 de los 98 casos. En el 18% se trataba de un familiar conviviente, en el 5% de un familiar no conviviente, y en el 8% restante fue otro tipo de contactos. Es de destacar que sólo el 6% de todos los casos con contacto previo conocido había realizado una quimioprofilaxis antituberculosa antes del diagnóstico de la enfermedad (tabla 4-6).

Se produjeron 59 casos secundarios de TB entre aquellas personas que habían sido contactos de casos de TB incluidos en el estudio, lo que supone el 18% del total de casos de la serie. Se detectaron un total de 31 casos fuente; 19 con un sólo caso secundario, 8 con 2, 1 con 3, 1 con 4, 1 con 5 y 1 con 12 casos secundarios que provocó una microepidemia en una barriada marginal (tabla 4-7).

Tabla 4-6. Contacto previo con TB.

PRESENTE	98/321	31%
* Familiar conviviente	57/321	18%
* Familiar no conviviente	16/321	5%
* Otro tipo de contacto	25/321	8%
CONTACTO ÚLTIMOS 2 AÑOS	67/321	21%
QUIMIOPROFILAXIS PREVIA	6/98	6%

4.6- LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA ENFERMEDAD.

El 35% (113/321) de los casos presentó participación extrapulmonar, y el 19% (61/321) extratorácica. La TB extrapulmonar se presentó de manera aislada en el 23%

(75/321) de los casos, y combinada con la afectación pulmonar en el 12% (38/321). El 65% (208/321) restante de casos presentó formas exclusivamente pulmonares (fig. 4-5).

Tabla 4-7. Relación epidemiológica entre los casos.

Nº de casos fuente	31
- Con 1 caso	19
- Con 2 casos	8
- Con 3 casos	1
- Con 4 casos	1
- Con 5 casos	1
- Con 12 casos	1
Nº de casos secundarios	59

Las localizaciones más frecuentes (tabla 4-8) de la TB fueron la pulmonar con un 77% (246/321) de los casos, seguida de la pleural con un 13% (43/321), linfática en el 9% (28/321), y diseminada 7% (22/321). No se detectó ningún caso de meningitis TB en niños menores de 5 años a lo largo de los 3 años de estudio.

Figura 4-5. Distribución anatómica de las lesiones.

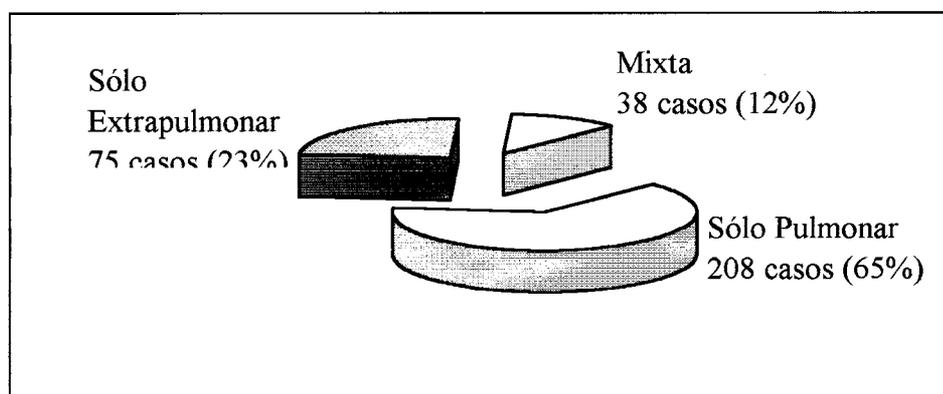


Tabla 4-8.- Localizaciones de la TB.

<i>Pulmonar</i>	246	77%
<i>Pleural</i>	43	13%
<i>Linfática</i>	28	9%
<i>Diseminada</i>	22	7%
<i>Urogenital</i>	20	6%
<i>Abdominal</i>	10	3%
<i>Osteoarticular</i>	7	2%
<i>Meningea</i>	3	1%
<i>Otras</i>	9	3%

El 85% (274/321) de los casos presentó una localización única de la TB, siendo la más habitual la forma pulmonar, seguida de la pleural y la linfática. En el 7% (23/321) se registraron dos localizaciones, y el 8% (24/321) restante fueron formas diseminadas (tabla 4-9).

Tabla 4-9.- Distribución de las localizaciones en los 321 casos de TB.

LOCALIZACIÓN ÚNICA	274/321	85%
- <i>Pulmonar</i>	208/274	76%
- <i>Pleural</i>	32/274	12%
- <i>Linfática</i>	15/274	5%
- <i>Urogenital</i>	6/274	2%
- <i>Otras</i>	13/274	5%
DOS LOCALIZACIONES	23/321	7%
- <i>Pleuropulmonar</i>	11/23	48%
- <i>Pulmonar + extratorácica</i>	9/23	39%
- <i>Extrapulmonares</i>	3/23	13%
DISEMINADA	24/321	8%

Los pacientes con coenfermedad VIH presentaron mayor frecuencia de participación extrapulmonar (29/69 vs 84/252; $p=NS$) y extratorácica (28/69 vs 33/252; $p<0,001$) respecto

al resto de pacientes. Los pacientes VIH+ tuvieron una frecuencia significativamente mayor de localizaciones diseminadas, urogenitales y linfáticas, así como una frecuencia significativamente menor de localizaciones pleurales (tabla 4-10). Observamos que a medida que la situación inmunitaria empeoraba (menor recuento de CD4) la participación extrapulmonar tendía a aumentar (fig. 4-6). No existieron diferencias con respecto al recuento de CD4 en relación con las distintas localizaciones de la enfermedad (tabla 4-11).

Tabla 4-10.- Localizaciones de la TB según situación VIH.

LOCALIZACIONES	VIH+ (n = 69)		VIH- (n = 252)		OR	P
<i>Pulmonar</i>	57	83%	189	75%	1,58	NS
<i>Pleural</i>	1	1%	42	17%	0,07	=0,002
<i>Urogenital</i>	11	16%	9	4%	5,12	<0,001
<i>Linfática</i>	11	16%	17	7%	2,62	=0,03
<i>Diseminada</i>	14	20%	8	3%	7,76	<0,001
<i>Meningea</i>	2	3%	1	--	7,49	NS
<i>Abdominal</i>	4	6%	6	2%	2,52	NS
<i>Osteoarticular</i>	--	--	7	3%	--	NS
<i>Otras</i>	3	4%	6	2%	1,86	NS

Figura 4-6. Relación recuento CD4 / participación extrapulmonar en pacientes VIH+.

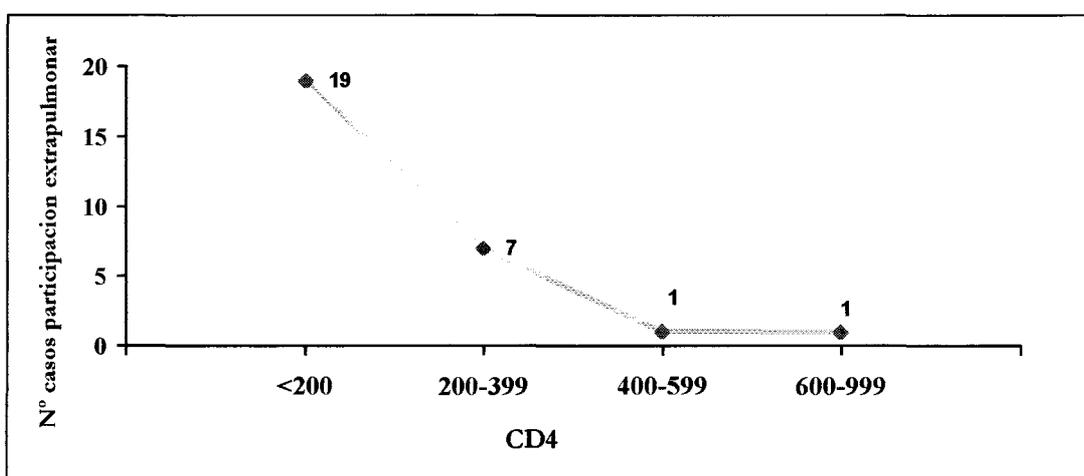


Tabla 4-11. Recuento de CD4 según localizaciones de la TB.

<i>Localización</i>	<i>Nº casos</i>	<i>Media CD4</i>	<i>Mediana</i>	<i>p</i>
<i>Pulmonar</i>	49	215 ± 245	144	NS
<i>Pleural</i>	1	686 ± 0	--	NS
<i>Urogenital</i>	10	116 ± 124	70	NS
<i>Ganglionar</i>	9	130 ± 98	71	NS
<i>Diseminada</i>	13	128 ± 119	71	NS
<i>Abdominal</i>	4	184 ± 139	176	NS
<i>Meningea</i>	2	204 ± 261	204	NS
<i>Articular</i>	--	--	--	NS
<i>Otras</i>	3	18 ± 11	19	NS

4.7- RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.

La radiografía de tórax se interpretó como anormal no cavitada en el 60% (191/321) de los casos, anormal cavitada en el 26% (85/321), y resultó ser normal en el 13% (42/321) restante. En el 1% (3/321) de los pacientes no se realizó esta exploración. Los casos VIH+ presentaron una mayor frecuencia de radiografías normales (16/69 vs 26/252; $p= 0,009$), mientras que aquellos sin infección VIH conocida tuvieron mayor frecuencia de cavitación (74/252 vs 11/69; $p= 0,03$).

En los casos de TB de localización pulmonar (tabla 4-12), el porcentaje de radiografías cavitadas ascendió al 34%, el de normales descendió al 7%, y el de radiografías anormales no cavitadas se mantuvo similar. Los pacientes sin infección VIH y TB de localización pulmonar presentaron una frecuencia significativamente mayor de formas cavitadas, no encontrándose diferencias significativas en las formas no cavitadas y radiografías normales con los VIH+.

Tabla 4-12. Rx tórax en pacientes con TB pulmonar.

	VIH + (N = 57)	VIH - (N = 189)	p	TOTAL (N = 246)
NORMAL	7 (12%)	10 (5%)	NS	17 (7%)
NO CAVITADA	39 (69%)	105 (56%)	NS	144 (59%)
CAVITADA	11 (19%)	74 (39%)	= 0,009	85 (34%)

4.8- PRUEBA DE LA TUBERCULINA.

Sólo en el 55% (175/321) de los casos constaba el resultado de la prueba de la tuberculina, reduciéndose dicho porcentaje al 32% (22/69) en los pacientes VIH+. La prueba resultó positiva en el 74% (129/175) de los casos practicados. Los pacientes sin coenfermedad VIH presentaron una mayor frecuencia de mantoux positivos respecto a aquellos VIH+ (tabla 4-13).

Tabla 4-13. Resultados de la prueba de la Tuberculina.

	VIH + (N = 69)	VIH - (N = 252)	p	TOTAL (N = 321)
REALIZADO	22 (32%)	153 (61%)	< 0,001	175 (55%)
- Negativo	17 (25%)	29 (12%)	=0,01	46 (14%)
- Positivo	5 (7%)	124 (49%)	< 0,001	129 (40%)
NO REALIZADO	47 (68%)	99 (39%)	< 0,001	146 (45%)

4.9- SITUACIÓN BACTERIOLÓGICA.

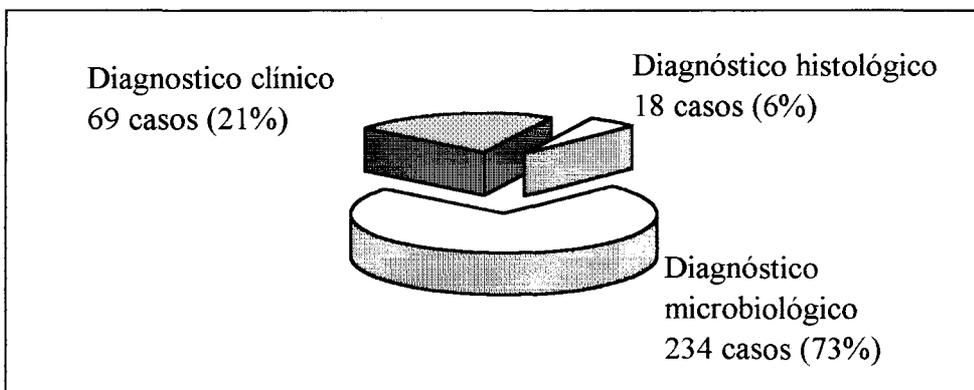
En el 73% (234/321) de los casos la TB se confirmó microbiológicamente (fig. 4-7). En el resto, el diagnóstico se estableció por criterios exclusivamente histológicos en el 6% (18/321), o clínicos en el 21% (69/321). El porcentaje de confirmación microbiológica se vio influenciada por la localización de la enfermedad (tabla 4-14), así como por la edad de los pacientes (fig. 4-8), siendo significativamente menor en casos de localización exclusivamente

extrapulmonar (37/75 vs 197/246; OR = 4,13; $p < 0,001$) y en pacientes con edad inferior a 15 años (9/48 vs 225/273; OR = 20,3; $p < 0,001$). De los 69 casos con diagnóstico clínico, el 90% (62/69) eran VIH-, y de ellos, el 89% (55/62) tenían menos de 15 años, o habían tenido un contacto reciente con TB, o eran formas pleurales.

La situación bacteriológica de los pacientes se expone en la figura 4-9. El 72% (230/321) de los casos fueron confirmados mediante cultivo, de los cuales, la mitad tuvieron la microscopía directa negativa. Sólo un 1% (4/321) adicional presentaba ausencia de resultados del cultivo con microscopía positiva, y un 2% (6/321) con microscopía negativa. En el 9% (28/321) de los casos no se solicitó estudio microbiológico para confirmar el diagnóstico de TB.

El 45% (110/246) de los casos con TB pulmonar tuvo microscopía positiva de una o varias muestras de origen respiratorio (fig. 4-10). El 34% (83/246) tuvo una microscopía negativa pero el cultivo resultó positivo. Un 12% (30/246) presentó resultados negativos de todas las muestras respiratorias, y en el 7% (17/246) no se solicitó bacteriología.

Figura 4-7. Criterios diagnóstico de la TB.



La tasa de TB pulmonar bacilífera osciló entre el 7,9/100.000 de 1996 y el 12,59/100.000 de 1995 (fig. 4-11), lo que representa entre el 26% y el 37% de la tasa de inci-

dencia global de la serie. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de casos bacilíferos entre los pacientes con o sin infección VIH asociada (23/57 vs 89/189; $p = \text{NS}$).

Tabla 4-14.- Criterios diagnósticos de la TB según localización anatómica.

Localización	Microbiológico		Histológico		Clínico		Mixto	
Pulmonar	191/246	78%	2/246	--	47/246	19%	6/246	3%
Pleural	20/43	47%	7/43	16%	11/43	25%	5/43	12%
Linfática	4/28	14%	4/28	14%	12/28	43%	8/28	29%
Diseminada	13/22	59%	2/22	9%	2/22	9%	5/22	23%
Urogenital	17/20	85%	--	--	--	--	3/20	15%
Abdominal	4/10	40%	3/10	30%	--	--	3/10	30%
Meníngea	3/3	100%	--	--	--	--	--	--
Osteoarticular	7/7	100%	--	--	--	--	--	--
Otras	3/9	33%	4/9	44%	1/9	11%	1/9	11%

Mixto = Microbiológico + Histológico.

Las muestras que proporcionaron el diagnóstico con mayor frecuencia fueron el esputo, seguido de la biopsia pleural y las muestras ganglionares (tabla 4-15).

Figura 4-8.- Confirmación microbiológica por grupos de edad.

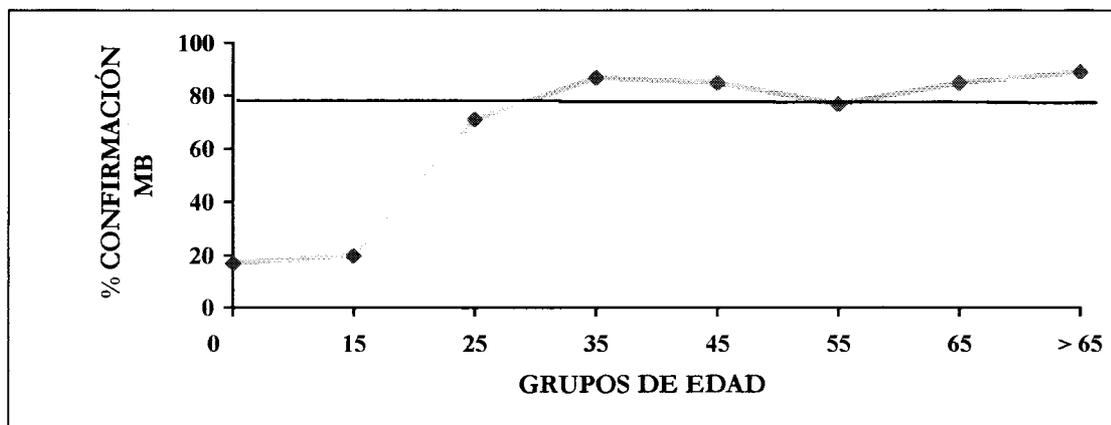
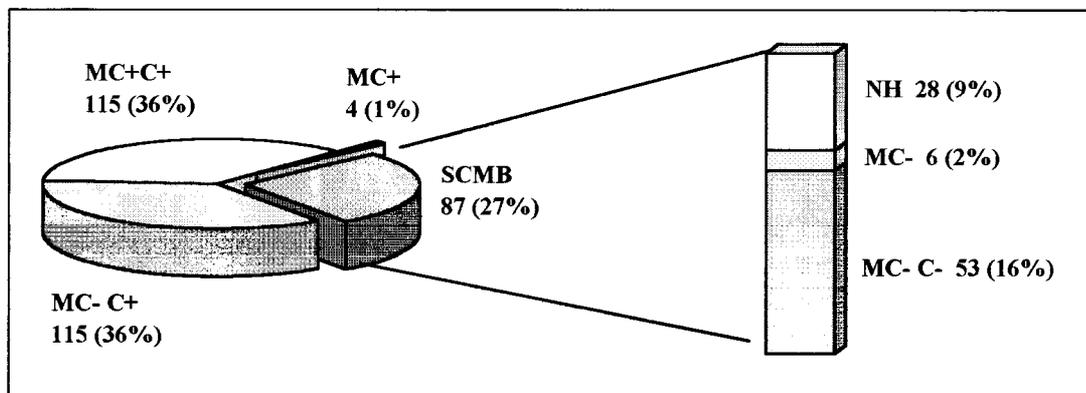
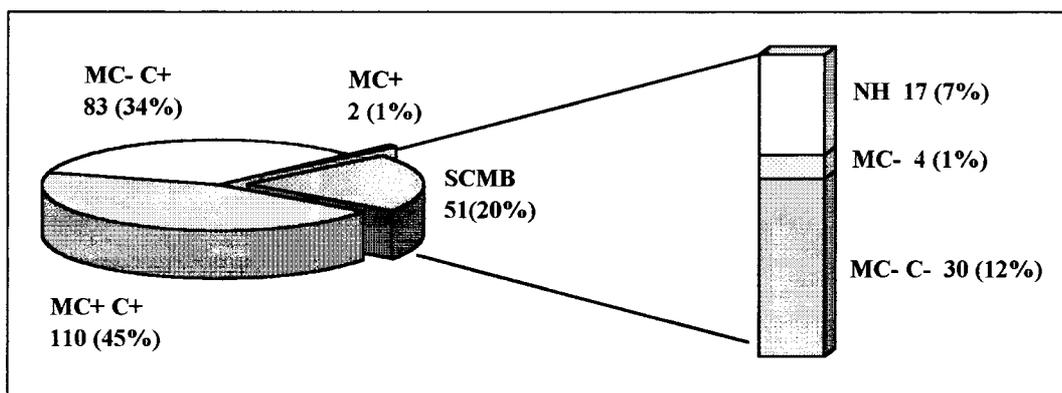


Figura 4-9.- Caracterización microbiológica de los 321 casos.



MC = Microscopía; C = Cultivo; SCMB = sin confirmación microbiológica; NH = No hecho

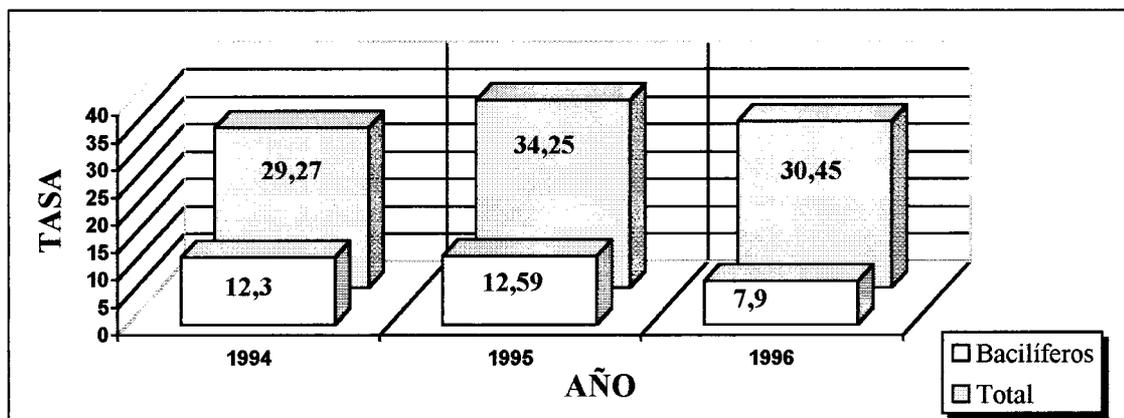
Figura 4-10.- Caracterización microbiológica de los casos con TB pulmonar.



MC = Microscopía; C = Cultivo; SCMB = sin confirmación microbiológica; NH = No hecho

Tabla 4-15.- Método inicial de diagnóstico de los 321 casos de TB

Muestras	Nº Casos	Porcentaje
Espudo	170	53%
Biopsia pleural	18	6%
Muestra ganglionar	13	4%
Orina	10	3%
Broncoaspirado	10	3%
Líquido pleural	7	2%
Jugo gástrico	5	2%
Biopsia pulmón/bronquio	3	1%
Lavado alveolar	2	1%
Otras biopsias	12	4%
Otros líquidos corporales	2	1%

Figura 4-11. Tasa anual de TB pulmonar bacilífera

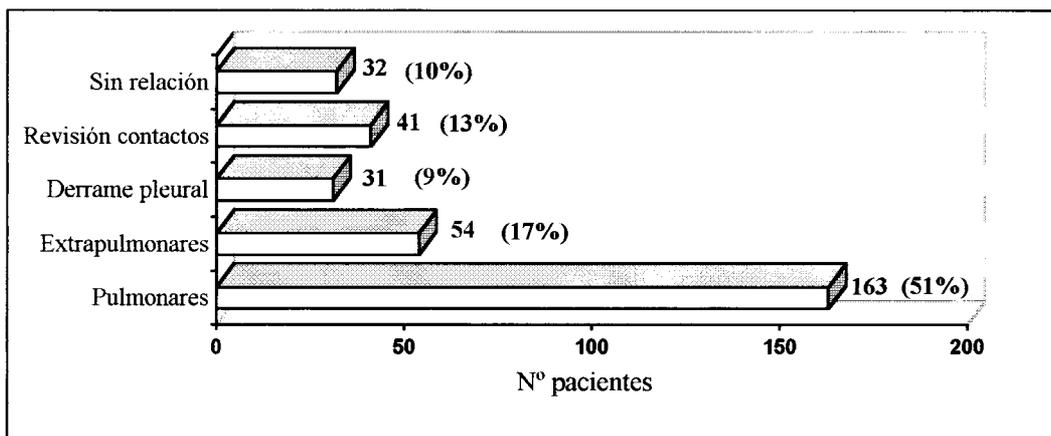
4.10- INGRESO HOSPITALARIO, MOTIVO DE CONSULTA Y NIVEL ASISTENCIAL DEL DIAGNÓSTICO.

El 63% (203/321) de los casos fueron hospitalizados. La estancia media por enfermo fue de $22,7 \pm 43,4$ días, con una mediana de 14 días (datos correspondientes a 165 pacientes en los que en la historia constaba información sobre las fechas de ingreso y alta). Los pacientes VIH+ fueron hospitalizados con mayor frecuencia (64/69 vs 139/252; $p < 0,001$), y tuvieron una estancia media en días superior ($27,9 \pm 19,9$ vs $20,2 \pm 51,2$; $p < 0,001$) que el resto de los pacientes. El 85% (172/203) de los ingresos fue motivado por problemas sociales que impedían al paciente realizar un adecuado aislamiento respiratorio en su domicilio, o bien con fines diagnósticos. El resto de ingresos se repartió entre un 2% (4/203) de complicaciones y un 13% (27/203) por otros motivos.

El 77% (248/321) de los pacientes consultaron por síntomas relacionados con la TB (fig. 4-12), siendo los síntomas pulmonares la causa más frecuente de consulta, con la mitad del total de casos, seguido por la clínica extrapulmonar. Es de destacar que un 10% acudieron

por síntomas no relacionados con la enfermedad y otro 13% de los casos fueron diagnosticados durante la revisión de contactos.

Figura 4-12. Tipo de síntomas que motivaron la consulta



Síntomas relacionados con TB = S. pulmonares+S. Extrapulmonares+derrame pleural.

En cuanto al nivel asistencial en el que se establece el diagnóstico, el hospital aportó el 95% (304/321) de los casos, repartiéndose el resto entre un 4% (13/321) en ambulatorios de especialidades, y un 1% (4/321) en asistencia primaria. De los 304 casos diagnosticados en el hospital, el 66% (201/304) lo fueron en distintos servicios de ingreso hospitalario, el 5% (15/304) en consultas externas, y el 29% (88/304) en la consulta monográfica de TB.

4.11- REGÍMENES TERAPÉUTICOS UTILIZADOS.

El 98% (316/321) de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico. En el 2% (5/321) restante, el diagnóstico se realizó tras el fallecimiento de los pacientes. Entre los pacientes sin infección VIH conocida, el régimen más utilizado fue el estándar de 6 meses con 3 drogas (2RHZ/4RH). Por el contrario el de 9 meses con 4 drogas (2RHZE/7RH) fue el pre-

ferido para los VIH+. En el 2% (7/316) de los casos se establecieron otros regímenes terapéuticos distintos a los habitualmente recomendados (tabla 4-16.).

Tabla 4-16.- Regímenes quimioterápicos utilizados en el tratamiento de la TB inicial.

	VIH- (n = 252)	VIH+ (n = 69)	TOTAL (n = 321)
2RHZ/4RH	200	7	207 (64%)
2RHZE/7RH	2	50	52 (16%)
2RHZE/4RH	41	6	47 (15%)
2RHZ/7RH	1	--	1
2RHE/7RH	2	--	2
OTROS	6	1	7 (2%)
NO TRATAMIENTO	--	5	5 (2%)

Un 2% (5/321) de los pacientes fue sometido a tratamiento quirúrgico; en 2 casos se practicó exéresis quirúrgica, en uno de ellos por una adenopatía y en el otro para extirpar un riñón no funcionante. Dos casos precisaron drenaje, en uno de ellos de un ganglio, y en el otro de derrame articular y, finalmente, en un paciente se colocó un tubo de drenaje pleural por fistula broncopleural asociada a empiema tuberculoso.

4.12- POBLACIÓN DE ESTUDIO.

De los 321 pacientes diagnosticados en el periodo de estudio, en 12 casos no se encontró la Historia clínica, por lo que el número de casos susceptibles de revisión fue de 309 (96% del total), los cuales constituyen la población de estudio.

5.- RESULTADOS (II)

CONTROL Y RESULTADOS DEL TRATA-
MIENTO DE LA TUBERCULOSIS.

5.1- CENTRO Y TIPO DE CONSULTA QUE CONTROLA EL TRATAMIENTO.

El 93% (286/309) de los pacientes fueron controlados ambulatoriamente en las Consultas Externas del Hospital. En el 6% (17/309) de casos, las revisiones se efectuaron coincidiendo con ingresos hospitalarios, debido a que estos pacientes precisaron múltiples ingresos durante el periodo de control del tratamiento. Sólo un 1% (4/309) de casos fue controlado en Centros Periféricos de Especialidades, y un porcentaje similar, 1% (2/309) lo fue en Centros de Salud (tabla 5-1.).

Entre los pacientes con coenfermedad VIH, hubo un mayor porcentaje de casos revisados aprovechando ingresos hospitalarios, y un menor número revisado en consultas externas que en los pacientes VIH- (tabla 5-1).

Tabla 5-1. Centro de control del tratamiento.

<i>Centro de Control</i>	<i>VIH+ (n =67)</i>	<i>VIH- (n =242)</i>	<i>p</i>	<i>Total (n=309)</i>
<i>Consultas Externas</i>	53/67 (79%)	233/242 (96%)	<0,001	286 (93%)
<i>Ingreso Hospitalario</i>	12/67 (18%)	5/242 (2%)	<0,001	17 (6%)
<i>Centro Salud</i>	--	2/242 (1%)	NS	2 (1%)
<i>Centro Periférico Especialidades</i>	2/67 (3%)	2/242 (1%)	NS	4 (1%)

Con respecto al tipo de consulta que controló el tratamiento, en el 63% (193/309) de los pacientes se efectuó en una consulta monográfica de TB (CTB), y el 37% (116/309) restante lo fue en distintos tipos de consultas no específicas de TB (CNM), como consultas generales (86/309) o consultas de SIDA (30/309) (tabla 5-2.).

Tabla 5-2. Tipo de consulta que controla el tratamiento.

	<i>C. Monográfica TB</i>	<i>C. No Monográfica TB</i>	
		<i>C. General</i>	<i>C. SIDA</i>
<i>VIH+ (n = 67)</i>	5/67 (7%)	32/67 (48%)	30/67 (45%)
<i>VIH- (n = 242)</i>	188/242 (78%)	54/242 (22%)	--
<i>Total</i>	193/309 (63%)	116/309 (37%)	

5.2- RESULTADOS DEL TRATAMIENTO INICIAL.

El 75% (231/309) de los pacientes finalizaron el tratamiento inicialmente establecido, considerándose este resultado como satisfactorio (RS), mientras el 25% (78/309) restante no pudo completarlo (tabla 5-3).

En el 33% (101/309) de los pacientes se objetivó la negativización del cultivo de esputo durante el tratamiento y se consideraron curados (tabla 5-3). El restante 42% (130/309), si bien completaron el tratamiento inicial, o no se pudo objetivar la conversión en el esputo por falta de muestra, se trataba de pacientes con diagnóstico clínico que nunca habían tenido muestras positivas, o eran formas exclusivamente extrapulmonares, en las que no se realiza control bacteriológico. Si nos circunscribimos a los casos con muestras respiratorias positivas, que fueron los únicos a los que realmente se les solicitó control microbiológico, la curación se objetivó en el 54% (101/187) de casos, lo que supone el 80% (101/127) de los RS en este grupo. Sólo el 14% (26/187) se consideraron RS sin que se documentara conversión bacteriológica, lo que supone el 20% de dichos resultados.

Un 7% (23/309) de pacientes falleció, siendo similar el número de muertos por causa directa de la TB o por otras no relacionadas (tabla 5-3).

El 17% (51/309) de los casos no finalizaron el régimen inicial y el resultado del tratamiento se consideró potencialmente insatisfactorio (RPI) (tabla 5-3.). No se detectó ningún

fracaso del tratamiento, y el grupo más numeroso fue el de pacientes perdidos durante el seguimiento, que aportaron más de la mitad de los casos con RPI (29/51; 57%). Finalmente, en 4 casos, los pacientes fueron trasladados a otro centro o institución antes de finalizar el tratamiento prescrito.

Tabla 5-3. Resultados del tratamiento inicial.

<i>Resultados del tratamiento inicial</i>	<i>Total casos (n=309)</i>	<i>Bacilíferos (n=107)</i>
<u>SATISFACTORIO</u>	231 (75%)	72 (67%)
* <i>Curación</i>	101 (33%)	60 (56%)
* <i>TT° Inicial Completo</i>	130 (42%)	12 (11%)
<u>POTENCIALMENTE INSATISFACTORIO</u>	51 (17%)	25 (23%)
* <i>Fracaso del tratamiento</i>	--	--
* <i>Abandono</i>	11 (4%)	7 (6%)
* <i>TT° Prolongado</i>	11 (4%)	3 (3%)
* <i>Pérdidas</i>	29 (9%)	15 (14%)
<u>TRASLADOS</u>	4 (1%)	1 (1%)
<u>EXITUS</u>	23 (7%)	9 (8%)
* <i>Exitus relacionados con la TB</i>	11 (3%)	4 (4%)
* <i>Exitus no relacionados con la TB</i>	12 (4%)	5 (4%)

Los pacientes bacilíferos constituyen un grupo de especial interés dentro del total de casos, en los que, debido al potencial contagiante que representan, es fundamental asegurar su curación. En este grupo, la tasa de RS fue del 67%, algo peor que la detectada para la totalidad de pacientes (tabla 5-3). El 56% de los bacilíferos convirtieron el esputo, lo que supone el 83% (60/72) de los casos con RS. También la tasa de RPI del 23% fue superior a la encontrada en el global de la serie, a expensas sobre todo de las pérdidas, que supusieron el 60% de los casos de este grupo. La mortalidad se mantuvo en porcentajes similares a los observados en el total de casos.

Si separamos los resultados según la situación VIH de los pacientes, los VIH+ tuvieron unos resultados globales mucho peores, con unos RS muy inferiores (31% vs. 87%; $p < 0,001$), y unos RPI muy superiores (48% vs. 8%; $p < 0,001$) a los documentados en los pacientes VIH-. De la misma forma, el grupo de VIH+ presentó una mortalidad superior (16% vs. 5%; $p = 0,003$). Estas diferencias se mantuvieron cuando analizamos el grupo de pacientes bacilíferos, salvo para los éxitos, donde desapareció la significación estadística entre ambos grupos (tabla 5-4.).

Tabla 5-4. Resultados del tratamiento inicial según situación VIH.

Resultados	Total casos (n = 309)			Bacilíferos (n = 107)		
	VIH+ (n=67)	VIH- (n=242)	p	VIH+ (n=22)	VIH- (n=85)	p
Satisfactorio	21 (31%)	210 (87%)	<0,001	6 (27%)	66 (78%)	<0,001
- Curación	8 (12%)	93 (38%)	<0,001	4 (18%)	56 (66%)	<0,001
- T ^o inicial completo	13 (19%)	117 (48%)	<0,001	2 (9%)	10 (12%)	NS
R.P.I.	32 (48%)	19 (8%)	<0,001	13 (59%)	12 (14%)	<0,001
- Abandono	7 (10%)	4 (2%)	=0,002	4 (18%)	3 (4%)	=0,03
- TT ^o Prolongado	9 (13%)	2 (1%)	<0,001	2 (9%)	1 (1%)	NS
- Pérdida	16 (24%)	13 (5%)	<0,001	7 (32%)	8 (9%)	=0,01
Traslado	3 (4%)	1 (0%)	=0,03	1 (5%)	—	NS
Exitus	11 (16%)	12 (5%)	=0,003	2 (9%)	7 (8%)	NS
- Exitus por TB	7 (10%)	4 (2%)	=0,002	1 (4%)	3 (4%)	NS
- Exitus por otra causa	4 (6%)	8 (3%)	NS	1 (4%)	4 (4%)	NS

El tipo de consulta en que se controló el tratamiento no se asignó de forma aleatoria para cada paciente, sino que dependió de su estatus VIH. Por este motivo, las características de los pacientes controlados en cada una de estas consultas fueron muy diferentes, con gran predominio de factores de riesgo como toxicomanías o infección VIH entre aquellos revisa-

dos en CNM (tabla 5-5). Debido a la escasa homogeneidad entre ambos grupos, consideramos que no se pueden comparar ni sacar conclusiones respecto a los resultados del tratamiento que acontecieron en cada uno de ellos.

Tabla 5-5. Características de los pacientes pertenecientes a cada uno de los tipos de consulta que controló el tratamiento.

<i>Características</i>	<i>CTB (N=193)</i>	<i>CNM (N=116)</i>	<i>p</i>
<i>Infección VIH</i>	5/193 (3%)	62/116 (53%)	< 0,001
<i>Sexo masculino</i>	72/193 (37%)	34/116 (29%)	NS
<i>Presencia factores riesgo</i>	63/193 (33%)	74/116 (64%)	< 0,001
- <i>ADVP</i>	4/193 (2%)	57/116 (49%)	< 0,001
- <i>Diabetes</i>	11/193 (6%)	2/116 (2%)	NS
- <i>Etilismo</i>	30/193 (16%)	12/116 (8%)	NS
- <i>Neoplasias</i>	8/193 (4%)	3/116 (3%)	NS
<i>Pertenencia grupos de riesgo</i>	9/193 (5%)	28/116 (24%)	< 0,001
- <i>ADVI</i>	3/193 (2%)	21/116 (18%)	< 0,001
- <i>Estancia previa en prisión</i>	2/193 (1%)	6/116 (5%)	= 0,05
- <i>Vagabundos</i>	2/193 (1%)	1/116 (1%)	NS
- <i>Centro rehabilitación toxicómano</i>	1/193 (0%)	3/116 (2%)	NS
<i>Regímenes > 6 meses</i>	4/193 (2%)	53/111 (48%)	< 0,001
<i>Grupo edad < 14 años</i>	27/193 (14%)	19/116 (16%)	NS
<i>Grupo edad 15-24 años</i>	41/193 (21%)	13/116 (11%)	= 0,03
<i>Grupo edad 25-34 años</i>	42/193 (21%)	50/116 (43%)	< 0,001
<i>Grupo edad 35-44 años</i>	14/193 (10%)	18/116 (16%)	= 0,03
<i>Grupo edad 45-54 años</i>	18/193 (9%)	7/116 (6%)	NS
<i>Grupo edad 55-64 años</i>	21/193 (11%)	5/116 (4%)	NS
<i>Grupo edad > 65 años</i>	30/193 (16%)	4/116 (3%)	= 0,001

5.3- CARACTERIZACIÓN DE LOS ÉXITUS.

El 7% (23/309) de los pacientes fallecieron; el 6% (18/309) lo hizo en el transcurso del tratamiento, y en el otro 1% (5/309) no se llegó a iniciar tratamiento específico, ya que el diagnóstico se realizó postmortem. Las variables asociadas al éxitus se muestran en la tabla 5-6. Las variables que mejor predijeron este resultado fueron la localización diseminada de la enfermedad, la edad superior a 65 años, la presencia de neoplasia asociadas y la infección VIH.

5.3.1- Exitus directamente relacionados con la TB.

El 3% (11/309) de los pacientes falleció por causa de la TB o su tratamiento (Tabla 5-7.), de los cuales siete de ellos tenían coenfermedad VIH y 4 eran VIH-.

En 3 casos, todos VIH+, el diagnóstico se realizó postmortem; dos de ellos padecían una TB pulmonar que se diagnosticó por cultivo de esputo en un caso y punción transtorácica en el otro, y el tercero fue una forma diseminada, con perforación intestinal, que se diagnosticó en la necropsia.

Tabla 5-7. Número de casos con éxitus atribuible a TB.

	VIH+	VIH-	TOTAL
Diagnóstico postmortem	3	0	3
Exitus precoz	2	3	5
Exitus tardío	2	1	3

Tabla 5-6. Relación entre distintas variables y éxitos. Análisis univariante y multivariante.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante de regresión logística		
	Éxitos con variable presente	Éxitos con variable ausente	p / OR	Coefficiente de regresión	p	OR
Infeción VIH	11/67	12/242	= 0,003 / 3,7	2,41	0,009	11,2
Sexo masculino	18/203	5/106	NS	-	-	-
ADVP	9/61	14/248	= 0,02 / 2,8	-	-	-
Diabetes	0/13	23/296	NS	-	-	-
Etilismo crónico	4/42	19/267	NS	-	-	-
Neoplasia	3/11	20/298	=0,04 / 5,2	1,87	0,03	6,5
Insuficiencia renal	2/2	21/307	= 0,005	11,93	0,91	#
ADVI	2/24	21/285	NS	-	-	-
Prisión	0/8	23/301	NS	-	-	-
Vagabundos	0/3	23/306	NS	-	-	-
C.R. Toxicómanos	1/4	22/305	NS	-	-	-
TB diseminada	7/22	15/287	< 0,001 / 8,4	1,71	0,005	5,5
TB extrapulmonar	11/108	12/201	NS	-	-	-
Grupos de edad					0,04	-
0 - 14 años	1/46	-	1	-	-	1
15 - 24 años	2/54	-	NS	-0,28	0,83	0,74
25 - 34 años	7/92	-	NS	-0,69	0,62	0,50
35 - 44 años	3/32	-	NS	-0,12	0,93	0,88
45 -54 años	1/25	-	NS	-0,52	0,74	0,59
55 - 64 años	0/26	-	NS	-7,58	0,79	0,006
> 65 años	9/34	-	= 0,001 / 16,2	2,31	0,03	10,15

Los 8 pacientes restantes fallecieron una vez instaurado el tratamiento específico. Cinco de ellos se presentaron con formas muy avanzadas de tuberculosis (3 pulmonares y 2 diseminadas) y fueron éxitus precoces, falleciendo una media de 15 días (rango de 7 a 25 días) tras el inicio del tratamiento. Los otros 3 pacientes fallecieron una media de 133 días (rango de 74 a 200 días) tras el inicio del régimen establecido; en un caso se trataba de un paciente con TB pulmonar e infección VIH, que tras acudir al primer control, en el que la bacteriología resultó negativa, se presentó en Urgencias del Hospital tres meses después con afectación pulmonar extensa y distres respiratorio que le provocó la muerte, sin que se hubiese llegado a un diagnóstico preciso. Los otros dos pacientes fallecieron como consecuencia del tratamiento antituberculoso, lo que supone el 8% (2/23) de todas las muertes que se produjeron. Ambos casos estaban en tratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, pero en ninguno se pudo determinar con certeza el fármaco responsable. Uno de los pacientes era un varón de 76 años, VIH-, que presentó cuadro de colostasis y hepatolisis a los 74 días de iniciado el tratamiento; el otro era una mujer de 26 años con infección VIH asociada, que presentó toxicidad tras 126 días de tratamiento. En ambos casos los pacientes continuaron tomando la medicación varios días después del inicio de los síntomas y cuando acudieron al hospital presentaban una insuficiencia hepática aguda fulminante que les provocó la muerte al poco del ingreso. Ninguno tenía antecedentes de hepatopatía previa. Tampoco se realizaron otras pruebas, como serología de virus hepáticos, para descartar otro posible origen de la afección hepática.

Las variables a las que se asoció la muerte por TB en el análisis univariante se indican en la tabla 5-8. En la regresión logística, únicamente la localización diseminada de la enfermedad se asoció a este resultado del tratamiento.

5.3.2- Exitus por causas distintas a la TB.

El 4% (12/309) de los pacientes falleció por motivos que nada tuvieron que ver con la TB mientras realizaban el tratamiento específico. Las causas más frecuentes fueron las hemorragias digestivas en 3 casos y las infecciones en otros 3 (tabla 5-9).

Tabla 5-9. Exitus por causas distintas a la TB.

CAUSAS DE ÉXITUS	Nº pacientes (n = 12)
- Hemorragia Digestiva Alta	3
- Neoplasias	2
* Pulmón	(2)
- Infecciones	3
* Toxoplasmosis SNC	(1)
* Criptococosis SNC	(1)
* Pneumocistis Carinii	(1)
- Insuficiencia Renal Crónica	2
- Insuficiencia Cardíaca	1
- Crisis Asmática	1

Dos pacientes fallecieron antes de iniciar tratamiento (diagnóstico postmortem) (Tabla 5-10.). Uno de ellos murió a consecuencia de una hemorragia digestiva, llegando posteriormente un cultivo de esputo positivo; el otro era un paciente con infección VIH que falleció por una toxoplasmosis cerebral, y tras el éxitus llegó una microscopía de esputo positiva.

Los 9 casos restantes fallecieron en el transcurso del tratamiento. Siete pacientes fallecieron de forma precoz, una media de 27 días (rango de 6 a 53 días) tras el inicio del tratamiento; en 2 casos el éxitus se produjo por hemorragia digestiva, en otros 2 por insuficiencia renal terminal, y en un caso cada uno por insuficiencia cardíaca, neoplasia y neumonía por

Pneumocistis Carinii. Sólo 2 de estos 7 pacientes fueron revisados antes del fallecimiento, y en ambos casos se había producido conversión bacteriológica del esputo. Los 3 casos restantes fallecieron tardíamente, a los 194, 162 y 145 días del inicio del régimen, por neoplasia pulmonar, infección del sistema nervios central y crisis asmática respectivamente, mientras realizaban el tratamiento indicado de forma correcta.

Tabla 5-10. Exitus por causas distintas a la TB.

	VIH+	VIH-	TOTAL
Diagnóstico postmortem	2	0	2
Exitus precoz	1	6	7
Exitus tardío	1	2	3

Las variables asociadas al fallecimiento por causas diferentes de la TB, tanto en el análisis univariante como en el modelo obtenido en la regresión logística, se expresan en la tabla 5-11. En este último análisis, el factor que mejor predijo este resultado fue la existencia de neoplasia asociada.

5.4- CARACTERIZACIÓN DE LOS RESULTADOS POTENCIALMENTE INSATISFACTORIOS.

El 17% (51/309) de casos no finalizó el tratamiento inicialmente propuesto y se consideraron como RPI. El 63% (32/51) de éstos tenían infección VIH asociada. El grupo estaba compuesto por 11 casos de abandono del régimen, otros 11 en los que se prolongó el tratamiento más allá de 3 meses del final previsto inicialmente, y 29 casos que dejaron de acudir a los controles, y por tanto, se perdieron para el seguimiento (tabla 5-3.).

Tabla 5-8. Relación entre distintas variables y éxitos directamente atribuible a la TB. Análisis univariante y multivariante.

Variables	Análisis Univariante			Análisis multivariante de regresión logística		
	Éxitos con variable presente	Éxitos con variable ausente	p / OR	Coefficiente de Regresión	p	OR
Infeción VIH	7/67	4/242	= 0,002 / 6,94	-	-	-
Sexo masculino	8/203	3/106	NS	-	-	-
TB Pulmonar	9/237	2/72	NS	-	-	-
TB Pleural	1/41	10/268	NS	-	-	-
TB Diseminada	4/22	7/287	= 0,004 / 8,89	1,63	0,01	5,10
TB Ganglionar	0/27	11/282	NS	-	-	-
TB Urogenital	0/20	11/289	NS	-	-	-
TB Abdominal	1/10	10/299	NS	-	-	-
TB Meningea	0/2	11/296	NS	-	-	-
TB Osteoarticular	1/7	10/302	NS	-	-	-
TB Extratorácica	4/58	7/251	NS	-	-	-
TB Extrapulmonar	5/108	6/201	NS	-	-	-
Grupos de edad						
0 - 14 años	0/46	-	1	-	-	-
15 - 24 años	2/54	-	NS	-	-	-
25 - 34 años	4/92	-	NS	-	-	-
35 - 44 años	2/32	-	NS	-	-	-
45 -54 años	1/25	-	NS	-	-	-
55 - 64 años	0/26	-	NS	-	-	-
> 65 años	2/34	-	NS	-	-	-

Tabla 5-11. Relación entre distintas variables y éxitos no atribuible a la TB. Análisis univariante y multivariante.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante de regresión logística		
	Éxitos con variable presente	Éxitos con variable ausente	p / OR	Coefficiente de regresión	p	OR
Infeción VIH	4/67	8/242	NS	-	-	-
Sexo masculino	10/203	2/106	NS	-	-	-
ADVP	4/61	8/248	NS	-	-	-
Diabetes	0/13	12/296	NS	-	-	-
Etilismo crónico	1/42	11/267	NS	-	-	-
Neoplasia	2/11	10/298	=0,05 / 6,40	2,15	0,04	8,58
Insuficiencia renal	2/2	10/307	= 0,001	13,22	0,94	#
ADVI	0/24	12/285	NS	-	-	-
Prisión	0/8	12/301	NS	-	-	-
Vagabundos	0/3	12/306	NS	-	-	-
C.R. Toxicómanos	0/4	12/305	NS	-	-	-
Régimen > 6 meses	3/57	7/247	NS	-	-	-
Grupos de edad					0,54	-
0 - 14 años	1/46	-	1	-	-	1
15 - 24 años	0/54	-	NS	-7,50	0,83	0,005
25 - 34 años	3/92	-	NS	0,35	0,76	1,42
35 - 44 años	1/32	-	NS	0,19	0,89	1,21
45 -54 años	0/25	-	NS	-7,95	0,87	0,004
55 - 64 años	0/26	-	NS	-7,78	0,87	0,004
> 65 años	7/34	-	= 0,009 / 11,4	1,78	0,12	5,97

Estimaciones inestables por valores altos de la varianza, pero se incluye en el modelo por contribuir a la predicción.

Los factores con los que se correlacionaron los RPI en el análisis univariante y multivariante de regresión logística están reflejados en la tabla 5-12. Las variables que mejor predijeron el resultado de RPI fueron la ADVP y la pertenencia a centros de rehabilitación de toxicómanos.

En cuanto a los pacientes bacilíferos, el 23% (25/107) de los casos no finalizaron el tratamiento propuesto y se consideraron como RPI. El grupo estaba compuesto por 10 casos de abandono del régimen, otros 10 en los que se prolongó el tratamiento, y 22 pérdidas (tabla 5-3).

5.4.1- Caracterización de los resultados potencialmente insatisfactorios en función de los distintos tipos de resultados que conforman este grupo.

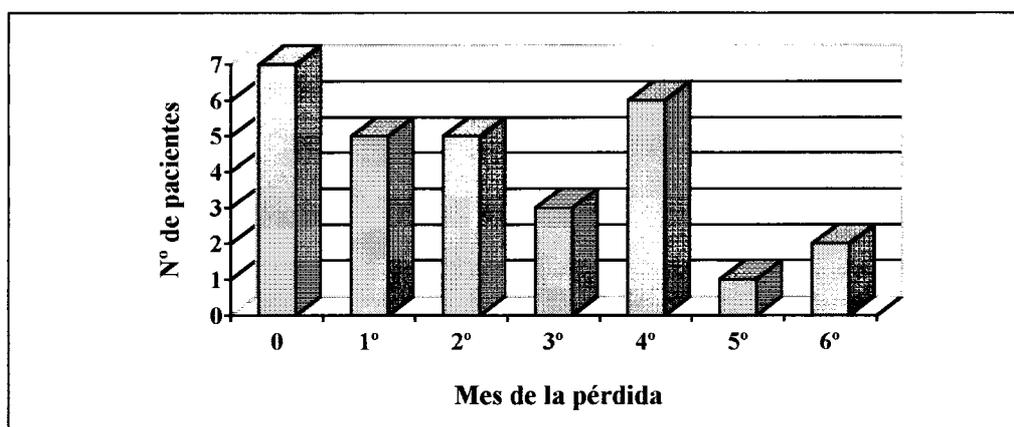
Los 11 casos de abandono del tratamiento fueron detectados una media de 134 días tras el inicio del régimen, con rango entre 60 y 270 días. Este resultado se correlacionó con las variables que se muestran en la tabla 5-13. Los factores que mejor predijeron el abandono fueron la ADVP y la pertenencia a centros de rehabilitación de toxicómanos.

Hubo 11 casos en los que se prolongó el tratamiento, en dos ocasiones por continuación del régimen más allá de los 3 meses teóricos del fin del tratamiento, y en los otros 9 casos debido a modificaciones en el esquema por distintos motivos. Las variables que se asociaron a la interrupción del tratamiento en el análisis univariante se indican en la tabla 5-14. En el análisis multivariante, el único factor que se correlacionó con este resultado fue la infección por el VIH.

El grupo más numeroso fue el de pacientes que se perdieron durante el seguimiento. La pérdida se produjo una media de 87.6 días desde el inicio del tratamiento, sin que existiesen diferencias entre los pacientes con y sin infección VIH asociada (80 vs. 96 días; $p=NS$); el

rango osciló desde los pacientes que se perdieron de inicio hasta el que lo hizo a los 240 días. El 69% de los casos (20/29) se perdió en los 3 primeros meses de tratamiento, y la distribución de las pérdidas por meses se indica en la figura 5-1. Las variables que se asociaron al resultado de pérdida, tanto en el análisis univariante como multivariante, se muestran en la tabla 5-15. Los factores que mejor predicen la pérdida son la ADVP y la estancia previa en prisión.

Figura 5-1. Meses en que se producen las pérdidas.



5.5- TRASLADOS.

El 1% (4/309) de los pacientes se trasladaron antes de finalizar el tratamiento prescrito. Un paciente se incorporó al servicio militar y no volvió a acudir a la consulta, otro fue internado en prisión, y dos pacientes VIH+ fueron trasladados a sendos centros de acogida de otra provincia por deterioro extremo del estado general.

Tabla 5-12. Relación entre distintas variables y RPI. Análisis univariante y multivariante.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante de regresión logística		
	RPI con variable presente	RPI con variable ausente	p / OR	Coefficiente de regresión	p	OR
Sexo masculino	39/203	12/106	NS	-	-	-
Infección VIH	32/67	19/242	< 0,001 / 10,73	-	-	-
ADVP	35/61	16/248	< 0,001 / 19,52	2,46	0,000	11,73
Diabetes	2/13	49/296	NS	-	-	-
Etilismo crónico	10/42	41/267	NS	-	-	-
Neoplasia	1/11	50/298	NS	-	-	-
Insuficiencia renal	0/2	51/307	NS	-	-	-
ADVI	14/24	37/285	< 0,001 / 9,38	0,85	0,13	2,34
Prisión	6/8	45/301	< 0,001 / 17,07	-	-	-
Vagabundos	3/3	48/306	= 0,004	18,84	0,82	#
C.R. toxicómanos	3/ 4	48/305	= 0,01 / 16,06	2,76	0,02	15,93
Régimen > 6 meses	26/57	25/247	< 0,001 / 7,45	-	-	-
Revisión de contactos	25/202	24/90	= 0,004 / 0,39	-	-	-
Grupos de edad					0,56	-
0 - 14 años	1/46	-	1	-	-	1
15 - 24 años	10/54	-	= 0,02 / 10,2	1,40	0,20	4,07
25 - 34 años	30/92	-	< 0,001 / 21,7	1,44	0,18	4,22
35 - 44 años	5/32	-	= 0,03 / 8,3	0,43	0,72	1,54
45 -54 años	4/25	-	= 0,04 / 8,5	1,86	0,11	6,42
55 - 64 años	1/26	-	NS	-6,28	0,83	0,001
> 65 años	0/34	-	NS	-6,39	0,82	0,001

Tabla 5-13. Relación entre distintas variables y abandono del tratamiento. Análisis univariante y multivariante.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante de regresión logística		
	Abandono con variable presente	Abandono con variable ausente	p / OR	Coefficiente de regresión	p	OR
Sexo masculino	10/203	1/106	NS	-	-	-
Infección HIV	7/67	4/242	= 0,002 / 6,94	-	-	-
ADVP	9/61	2/248	< 0,001 / 21,2	4,23	0,000	69,19
Diabetes	0/13	11/296	NS	-	-	-
Etilismo crónico	2/42	9/267	NS	-	-	-
Neoplasia	1/11	10/298	NS	-	-	-
Insuficiencia renal	0/2	11/307	NS	-	-	-
ADVI	2/24	9/285	NS	-	-	-
Prisión	1/8	10/301	NS	-	-	-
Vagabundos	0/3	11/306	NS	-	-	-
C.R. toxicómanos	2/ 4	9/305	= 0,006 / 32,78	3,90	0,002	49,77
Régimen > 6 meses	4/57	7/247	NS	-	-	-
Revisión de contactos	5/202	5/90	NS	-	-	-
Grupos de edad						
0 - 14 años	0/46	-	1	-	-	-
15 - 24 años	4/54	-	NS	-	-	-
25 - 34 años	5/92	-	NS	-	-	-
35 - 44 años	2/32	-	NS	-	-	-
45 -54 años	0/25	-	NS	-	-	-
55 - 64 años	0/26	-	NS	-	-	-
> 65 años	0/34	-	NS	-	-	-

Tabla 5-14. Relación entre distintas variables y tratamiento prolongado. Análisis univariante y multivariante.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante de regresión logística		
	Prolongación con variable presente	Prolongación con variable ausente	p / OR	Coefficiente de regresión	p	OR
Sexo masculino	5/203	6/106	NS	-	-	-
Infección VIH	9/67	2/242	< 0,001 / 18,62	2,92	0,0002	18,60
ADVP	8/61	3/248	< 0,001 / 12,33	-	-	-
Diabetes	1/13	10/296	NS	-	-	-
Etilismo crónico	0/42	11/267	NS	-	-	-
Neoplasia	0/11	11/298	NS	-	-	-
Insuficiencia renal	0/2	11/307	NS	-	-	-
ADVI	3/24	8/285	=0,04 / 4,95	-	-	-
Prisión	0/8	11/301	NS	-	-	-
Vagabundos	0/3	11/306	NS	-	-	-
C.R. toxicómanos	0/4	11/305	NS	-	-	-
Régimen > 6 meses	8/57	3/247	<0,001 / 13,28	-	-	-
Revisión de contactos	9/202	2/90	NS	-	-	-
Grupos de edad						
0 - 14 años	0/46	-	1	-	-	-
15 - 24 años	2/54	-	NS	-	-	-
25 - 34 años	8/92	-	=0,03 /	-	-	-
35 - 44 años	0/32	-	NS	-	-	-
45 -54 años	1/25	-	NS	-	-	-
55 - 64 años	0/26	-	NS	-	-	-
> 65 años	0/34	-	NS	-	-	-

Tabla 5-15. Relación entre distintas variables y pérdidas. Análisis univariante y multivariante.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante de regresión logística		
	Pérdida con variable presente	Pérdida con variable ausente	p / OR	Coefficiente de regresión	p	OR
Sexo masculino	24/203	5/106	NS	-	-	-
Infección VIH	16/67	13/242	< 0,001 / 5,53	-	-	-
ADVP	18/61	11/248	< 0,001 / 9,02	1,89	0,0002	6,67
Diabetes	1/13	28/296	NS	-	-	-
Etilismo crónico	8/42	21/267	=0,03 / 2,76	1,03	0,08	2,80
Neoplasia	0/11	29/298	NS	-	-	-
Insuficiencia renal	0/2	29/307	NS	-	-	-
ADVI	9/24	20/285	<0,001 / 7,95	0,95	0,11	2,59
Prisión	5/8	24/301	<0,001 / 19,24	1,75	0,04	5,75
Vagabundos	3/3	26/306	<0,001	8,59	0,65	539,6
C.R. toxicómanos	1/ 4	28/305	NS	-	-	-
Régimen > 6 meses	14/57	15/247	<0,001 / 5,04	-	-	-
Revisión de contactos	11/202	17/90	<0,001 / 0,25	-	-	-
Grupos de edad						
0 - 14 años	1/46	-	1	-	-	-
15 - 24 años	4/54	-	NS	-	-	-
25 - 34 años	17/92	-	= 0,01 / 10,2	-	-	-
35 - 44 años	3/32	-	NS	-	-	-
45 -54 años	3/25	-	NS	-	-	-
55 - 64 años	1/26	-	NS	-	-	-
> 65 años	0/34	-	NS	-	-	-

5.6- CONTROLES EFECTUADOS DURANTE EL TRATAMIENTO.

De los 309 pacientes, el 5% (16/309) no tuvo ningún control debido a que fallecieron en los días o semanas siguientes al ingreso (de ellos, en 5 casos ni siquiera hubo tiempo de iniciar tratamiento específico). El restante 95% (293/309) sí fue citado a revisión en al menos una ocasión, aunque hubo 6 casos que no tuvieron ningún control al no acudir a ninguna revisión. En definitiva, el 93% (287/309) de los pacientes acudieron alguna vez a revisión, sumando un total de 1001 controles, con una media de 3,4 controles por paciente .

El 80% (231/287) de los pacientes que acudieron a revisión completaron el tratamiento inicial, sumando 860 controles y una media de 3,7 revisiones por paciente (tabla 5-16.). El 75% de los casos tuvieron 3 ó 4 controles a lo largo del tratamiento.

Tabla 5-16. Nº controles efectuados entre pacientes que finalizaron el tratamiento inicial.

<i>Número de Controles</i>	<i>Régimen 6 meses (n = 207)</i>	<i>Régimen > 6 meses (n = 24)</i>	<i>Global (n=231)</i>
0	--	--	--
1	1 (0%)	--	1 (0%)
2	12 (6%)	3 (13%)	15 (6%)
3	73 (35%)	6 (25%)	79 (34%)
4	89 (43%)	5 (21%)	94 (41%)
5	28 (14%)	8 (33%)	36 (16%)
6	4 (2%)	2 (8%)	6 (3%)
<i>Nº de Pacientes</i>	207	24	231
<i>Suma de Controles</i>	764	96	860
<i>Media Controles</i>	3,5	4,0	3,7

El índice de revisiones (IR) medio de los 231 pacientes que completaron el tratamiento inicial fue de 0.59 (tabla 5-17.). Los pacientes con infección VIH asociada se revisaron menos, es decir, tuvieron un IR medio inferior que los VIH- (0.49 vs. 0.60; $p=0,003$). Del mismo modo, los casos controlados en una CNM tuvieron un IR medio inferior a aquellos que lo fueron en una CTB (0.52 vs. 0.62; $p<0,001$) (tabla 5-18.).

Tabla 5-17. Índice de Revisiones en pacientes que finalizaron el tratamiento inicial.

<i>Índice de Revisiones (IR)</i>	<i>Nº pacientes</i>
0.17	1 (0%)
0.22	3 (1%)
0.33	18 (8%)
0.42	1 (0%)
0.44	5 (2%)
0.50	74 (32%)
0.56	7 (3%)
0.67	90 (39%)
0.83	28 (12%)
1.00	4 (2%)
I. R. Medio = 0.59	

En el 82% (235/287) de los pacientes que acudieron a controles, la primera revisión se realizó en los dos meses siguientes al inicio del tratamiento (tabla 5-19.) siendo superior en aquellos controlados en CTB que en CNM (161/187;86% vs. 74/100;74%, $p=0,01$). En el 73% (210/287) de casos, el segundo control se efectuó en los primeros cuatro meses de tratamiento, siendo igualmente superior en aquellos controlados en CTB (154/187;82% vs. 56/100;56%, $p<0,001$).

Tabla 5-18. Índice de Revisiones en función de la situación VIH, y del tipo de consulta que controla el tratamiento.

<i>Índice de Revisiones</i>	<i>CTB</i> (n = 171)	<i>CNM</i> (n = 60)	<i>VIH+</i> (n = 21)	<i>VIH-</i> (n = 210)
0.17	1 (1%)	--	--	1 (0%)
0.22	--	3 (5%)	2 (10%)	1 (0%)
0.33	6 (4%)	12 (20%)	4 (19%)	14 (7%)
0.42	--	1 (2%)	--	1 (0%)
0.44	1 (1%)	4 (7%)	3 (14%)	2 (1%)
0.50	59 (35%)	15 (25%)	1 (5%)	73 (35%)
0.56	1 (1%)	6 (10%)	7 (33%)	--
0.67	79 (46%)	11 (18%)	3 (14%)	87 (41%)
0.83	20 (12%)	8 (13%)	1 (5%)	27 (13%)
1.00	4 (2%)	--	--	4 (2%)
IR medio	0.62 *	0.52	0.49	0.60 #

CTB= consulta monográfica de TB. CNM= resto de consultas. IR = Índice Revisiones

* p < 0,001 # p = 0,003

5.7- CONTROL CLÍNICO.

El 84% (245/293) de los pacientes que tuvieron seguimiento acudieron a todos los controles programados, y el 16% (48/293) dejó de asistir a uno o más controles. La asistencia a todos los controles fue superior en los pacientes sin infección VIH (215/234 vs. 30/59; p<0,001) y los controlados en CTB (176/189 vs. 69/104; p<0,001).

De forma global, los pacientes faltaron al 6% (57/1001) de los controles establecidos, siendo más frecuentes las ausencias en los pacientes controlados en la CNM (41/315,13% vs. 16/686,2%; p<0,001) y en aquellos con infección VIH asociada (34/174,20% vs. 23/827,3% p<0,001).

Tabla 5-19 Mes en que se producen las Revisiones.

Mes	Nº Pacientes					
	1ª Revisión	2ª Revisión	3ª Revisión	4ª Revisión	5ª Revisión	6ª Revisión
1	100	2				
2	135	36	1			
3	31	102	12	1		
4	9	70	40	3		
5	2	30	82	18		
6	1	13	47	44	8	
7	2	6	35	51	14	
8	1	2	10	16	12	1
9	1	1	2	12	8	3
10			2	4	5	3
11		2			3	2
12			2	2	3	
>12					3	6

5.8- TOMA DEL TRATAMIENTO.

En el 87% (867/1001) de las revisiones, los pacientes habían tomado la medicación de forma regular; sólo en el 2% (19/1001) la toma fue irregular. Se detectó el abandono del tratamiento instaurado en el 1% (11/1001) de los controles. Las características de los casos que abandonaron el tratamiento se expusieron en el apartado 5.4.1.

Los facultativos responsables de los controles no interrogaron sobre el correcto cumplimiento del tratamiento en el 9% (94/1001) de las revisiones, siendo más evidente en aquellos casos revisados en CNM (74/315 vs. 20/686; $p < 0,001$) y en pacientes con infección VIH (35/174 vs. 59/827; $p < 0,001$).

5.9- CONTROL RADIOLÓGICO.

En este apartado y el siguiente nos referiremos exclusivamente a los 171 pacientes con TB pulmonar que completaron el tratamiento inicial.

Al 68% (117/171) de estos casos se les solicitó un control radiológico de tórax al finalizar el tratamiento; del resto, un 14% (24/171) había tenido previamente una radiografía normal en algún control previo, y a otro 18% (30/171) no se solicitó control radiográfico al término del tratamiento a pesar de no presentar normalización radiológica en revisiones anteriores. El 39% (66/171) de los pacientes normalizó la radiografía de tórax.

Se realizaron un total de 463 radiografías de tórax en 638 controles, por lo que el Índice Radiológico (IRX) medio fue de 0.72, es decir, casi en el 75% de revisiones realizadas se solicitó un control radiológico. El IRX fue menor en pacientes con coenfermedad VIH y en aquellos controlados en CNM (tabla 5-20.). Si diferenciamos a los pacientes en dos grupos; por un lado, aquellos que fueron diagnosticados por criterios clínicos, y por otro los que presentaron bacteriología positiva de alguna muestra respiratoria, no se detectaron diferencias significativas entre los IRX medios de los dos grupos. En ambos se solicitaron más controles radiológicos entre los pacientes sin infección VIH asociada y en aquellos revisados en CTB (tabla 5-21).

En el 61% (105/171) de los casos se realizaron más de 2 controles radiológicos de tórax durante el curso del tratamiento, y en un 39% (66/171) se practicaron radiografías en todos los controles a los que acudió el paciente. Sólo en 5 casos no se practicó ninguna radiografía durante el periodo de control, correspondiendo todos a pacientes de la CNM.

Tabla 5-20. Índice Radiográfico.

	Nº Rx realizadas	Nº controles realizados	IRX	p
CTB	394	492	0.80	< 0,001
CNM	69	146	0.47	
VIH+	27	57	0.47	< 0,001
VIH-	436	581	0.75	
TOTAL	463	638	0.72	

CTB= consulta monográfica de TB. CNM= resto de consultas. IRX= Índice Radiológico

Tabla 5-21. Índice Radiográfico en pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico.

	Casos con diagnóstico clínico (n=43)				Casos con diagnóstico microbiológico (n=128)			
	Nº Rx	Nº controles	IRX	p	Nº Rx	Nº controles	IRX	p
CTB	70	94	0.74	= 0,01	324	398	0.81	< 0,001
CNM	26	49	0.53		43	97	0.44	
VIH+	3	9	0.33	= 0,03	24	48	0.5	< 0,001
VIH-	93	134	0.69		343	447	0.76	
total	96	143	0.67		367	495	0.74	NS

CTB= consulta monográfica de TB. CNM= resto de consultas. IRX= Índice Radiológico. Rx=radiografías

5.10- CONTROL BACTERIOLÓGICO.

Se solicitó control bacteriológico al 77% (132/171) de los casos con TB pulmonar que completaron adecuadamente el esquema inicial. Se practicaron un total de 436 controles microbiológicos en 638 revisiones, lo que supone un Índice Bacteriológico medio (IB) de 0.68. Los pacientes controlados en CTB tuvieron un IB medio superior a aquellos que lo fueron en una CNM, mientras que no se encontraron diferencias entre pacientes VIH+ y VIH- (tabla 5-22.). Si excluimos a los casos de diagnóstico clínico, y sólo consideramos el

grupo de pacientes en los que el diagnóstico se realizó por bacteriología, el IB medio asciende hasta 0.80, habiéndose solicitado más controles bacteriológicos entre los pacientes controlados en CTB y aquellos sin infección VIH asociada (tabla 5-23).

Tabla 5-22. Índice Bacteriológico.

	Nº MB realizadas	Nº controles realizados	IB	p
CTB	387	492	0.78	< 0,001
CNM	49	146	0.33	
VIH+	34	57	0.59	NS
VIH-	402	581	0.69	
TOTAL	436	638	0.68	

CTB= consulta monográfica de TB. CNM= resto de consultas. IB= Índice bacteriológico
MB= controles bacteriológicos

A un 51% (87/171) de estos pacientes se les realizó bacteriología en todos los controles a los que acudieron, siendo más habitual en pacientes de la CTB (81/130 vs. 6/41; $p < 0,001$), y al 61% (105/171) se les solicitó un control al final del tratamiento, que también fue más frecuente en pacientes controlados en CTB (96/130 vs. 9/41 $p < 0,001$). No existieron diferencias entre pacientes VIH+ y VIH- en cuanto a solicitud de bacteriología al final del tratamiento (7/14 vs. 98/157; $p = \text{NS}$) o en todas las revisiones (6/14 vs. 81/157; $p = \text{NS}$).

Sólo a 4 de los 128 pacientes con diagnóstico microbiológico de la enfermedad no se les solicitó ningún control microbiológico a lo largo del tratamiento, siendo este hecho más frecuente entre aquellos con infección VIH asociada (3/14 vs. 1/157; $p = 0,001$). Los 4 casos correspondieron a pacientes controlados en la CNM. Al 25% (43/171) de casos con TB pulmonar que finalizaron el tratamiento inicial no se les solicitó en ningún momento controles bacteriológicos al establecerse el diagnóstico por métodos clínicos o histológicos.

Tabla 5-23. Índice Bacteriológico en pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico.

	Casos con diagnóstico clínico (n=43)				Casos con diagnóstico microbiológico (n=128)			
	Nº MB	Nº controles	IB	p	Nº MB	Nº controles	IB	p
CTB	29	94	0.30	NS	358	398	0.89	< 0,001
CNM	11	49	0.22		38	97	0.39	
VIH+	7	9	0.77	= 0,001	27	48	0.56	< 0,001
VIH-	33	134	0.24		369	447	0.82	
total	40	143	0.27		396	495	0.80	< 0,001

CTB= consulta monográfica de TB. CNM= resto de consultas. IB= Índice bacteriológico. MB= controles bacteriológicos

En el 59% (101/171) de los casos se objetivó conversión del esputo durante el tratamiento, porcentaje que ascendió hasta el 80% si consideramos sólo los casos con diagnóstico microbiológico. La negativización de los cultivos fue más frecuente en pacientes controlados por CTB, y no se apreciaron diferencias en cuanto a la situación VIH de los pacientes; esto ocurrió tanto en el global de casos, como en el grupo de diagnóstico microbiológico (tabla 5-24). En el 39% (66/171) de casos, o bien el paciente fue incapaz de expectorar para recoger muestras, o bien se trataba de pacientes diagnosticados clínicamente y que en ningún momento habían tenido bacteriología positiva. Este porcentaje se redujo al 18% (23/128) si excluimos a los casos de diagnóstico clínico. Finalmente, en los 4 casos correspondientes a CNM a los que no se les solicitó nunca control bacteriológico a pesar de haber sido diagnosticados con cultivos positivos, no podemos saber si existió o no conversión, si bien estos casos se dieron por curados al término del tratamiento.

Tabla 5-24. Conversión microbiológica objetivada en pacientes con TB pulmonar que completaron tratamiento.

	<i>Pacientes con diagnóstico MB</i>		<i>Global de pacientes</i>	
	<i>Conversión Microbiológica</i>	<i>p</i>	<i>Conversión Microbiológica</i>	<i>p</i>
<i>CTB</i>	86/102 (84%)	= 0,006	86/130 (66%)	< 0,001
<i>CNM</i>	15/26 (58%)		15/41 (37%)	
<i>VIH+</i>	8/12 (67%)	NS	8/14 (57%)	NS
<i>VIH-</i>	93/116 (80%)		93/157 (59%)	
TOTAL	101/128 (80%)		101/171 (59%)	< 0,001

CTB= consulta monográfica de TB. CNM= resto de consultas. MB= bacteriológico

Tabla 5-25. Número de pacientes a los que se solicitó control bacteriológico cada mes desde el inicio del tratamiento.

<i>Mes desde inicio del tratamiento</i>	<i>Nº pacientes con control bacteriológico efectuado</i>			
	<i>CTB (n=130)</i>	<i>CNM (n=41)</i>	<i>p</i>	<i>TOTAL (n=171)</i>
<i>MES 1</i>	32 (25%)	6 (15%)	NS	38 (22%)
<i>MES 2</i>	70 (54%)	12 (29%)	=0,01	82 (48%)
<i>MES 3</i>	61 (47%)	7 (17%)	=0,001	68 (40%)
<i>MES 4</i>	47 (36%)	9 (22%)	NS	56 (33%)
<i>MES 5</i>	56 (43%)	3 (7%)	<0,001	59 (35%)
<i>MES 6</i>	48 (37%)	4 (10%)	=0,001	52 (30%)
<i>MES 7</i>	43 (33%)	1 (2%)	<0,001	44 (26%)
<i>MES 8</i>	11 (8%)	3 (7%)	NS	14 (8%)
<i>MES 9</i>	8 (6%)	2 (5%)	NS	10 (6%)
<i>MES 10</i>	1 (1%)	1 (2%)	NS	2 (1%)
<i>MES 11</i>	1 (1%)	--	NS	1 (1%)
<i>MES 12</i>	1 (1%)	1 (2%)	NS	2 (1%)

Hubo 2 pacientes que tras convertir el esputo, en el control de final del tratamiento presentaron microscopía positiva con cultivo negativo; ambos casos fueron seguidos varios

meses más, confirmándose que se trataba de bacilos no viables; un tercero presentó un cultivo positivo único, con escaso número de colonias al término del tratamiento, que no se repitió posteriormente, consignándose como escape bacilar.

El primer mes de tratamiento se solicitó control bacteriológico a un 22% (38/171) de pacientes, el segundo a un 48% (82/171), y el tercero a un 40% (68/171) (tabla 5-25).

El 61% (105/171) de casos tuvieron el primer control bacteriológico en los dos primeros meses tras iniciar el tratamiento (tabla 5-26), siendo superior este porcentaje en pacientes revisados en CTB que en CNM (90/130 vs. 15/41; $p < 0,001$). Al 43% (74/171) de casos se les solicitó el segundo control microbiológico en el segundo o tercer mes de tratamiento (66/130 CTB vs. 8/41 CNM; $p < 0,001$).

Tabla 5-26. Mes en que se producen los controles bacteriológicos en pacientes con TB pulmonar que curaron.

<i>Nº Pacientes a los que se solicita control bacteriológico.</i>						
<i>Mes</i>	<i>1º Control</i>	<i>2º Control</i>	<i>3º Control</i>	<i>4º Control</i>	<i>5º Control</i>	<i>6º Control</i>
1	38					
2	67	18				
3	6	56	7			
4	3	31	23	1		
5	1	9	40	9		
6		4	19	23	6	
7	1	1	14	23	5	
8			2	8	4	
9			1	3	4	2
10			1		1	
11					1	
12				2		
>12					1	1

5.11- MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO INICIAL.

El 11% (33/309) de los pacientes sufrieron alguna modificación en el tratamiento inicialmente establecido. Se produjeron un 7% (22/309) de retratamientos, es decir, en todas las modificaciones salvo en los dos casos que fallecieron por toxicidad hepática (en los que no dio tiempo a introducir un nuevo tratamiento) y los 9 casos con toxicidad por pirazinamida, en los que al continuar el régimen durante 3 meses más, quedan dentro del margen para no ser considerados como tratamiento prolongado.

5.11.1- Causas de las modificaciones.

La mayoría de las modificaciones se realizaron en base a toxicidad del tratamiento (18/33), o abandonos del mismo (11/33), quedando el resto como causas meramente puntuales. No se detectaron fracasos del tratamiento ni errores en la composición o dosificación como causa de modificación (tabla 5-27).

Tabla 5-27. Causas de las modificaciones del tratamiento.

<i>Causas de las modificaciones</i>	<i>Nº pacientes (n = 33)</i>
<i>Toxicidad</i>	18 (55%)
<i>Resistencia inicial</i>	2 (6%)
<i>Error dosificación</i>	-
<i>Error composición</i>	-
<i>Frecuencia irregular</i>	1 (3%)
<i>Abandono</i>	11 (33%)
<i>Fracaso</i>	-
<i>Evolución desfavorable</i>	1 (3%)
<i>Otra causa</i>	-

Los pacientes con coinfección VIH tuvieron mayor número de modificaciones a consecuencia de abandono del tratamiento y resistencia inicial que los pacientes VIH-. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a toxicidad (7/67 vs. 11/242; $p=0,06$) (tabla 5-28).

Tabla 5-28. Causas de las modificaciones del tratamiento según situación VIH.

<i>Causas de las modificaciones</i>	<i>VIH + (n =67)</i>	<i>VIH- (n =242)</i>	<i>p</i>
<i>Toxicidad</i>	7/67 (10%)	11/242 (5%)	NS
<i>Resistencia inicial</i>	2/67 (3%)	0/242	=0,04
<i>Error dosificación</i>	--	--	--
<i>Error composición</i>	--	--	--
<i>Frecuencia irregular</i>	1/67 (1%)	0/242	NS
<i>Abandono</i>	7/67 (10%)	4/242 (2%)	=0,002
<i>Fracaso</i>	--	--	--
<i>Evolución desfavorable</i>	0/67	1/242	NS

5.11.2- Tipos de modificación del tratamiento.

El cambio de régimen fue el tipo de modificación más habitual, y tuvo lugar en las dos terceras partes de los casos (22/33). En 9 situaciones, todas ellas por abandono, se reinició el mismo tratamiento, y en 2 casos se prolongó el tratamiento inicial más de 3 meses del final previsto.

Los tipos de modificación que se realizaron en función de las causas que obligaron a los cambios están expuestos en la tabla 5-29. En todos los casos de toxicidad y de resistencia inicial se cambió el régimen de tratamiento. Todos los casos de reinicio del tratamiento tuvieron lugar en situaciones de abandono de la quimioterapia.

En aquellos pacientes en los que se prolongó el tratamiento o se reinició el mismo, no se añadieron nuevos fármacos. De los 22 casos en que se cambió el régimen, en 7 se utilizó la estreptomicina, sólo en una ocasión la cicloserina, en otra el ofloxacino y en otra el ácido para-aminosalicílico (PAS). No se utilizaron otro tipo de fármacos antituberculosos de 2ª línea. En 3 modificaciones se prescindió de Rifampicina, en 9 de Pirazinamida, en 5 de Hidracida, y en 2 casos se prescindió simultáneamente de Hidracida y Pirazinamida.

Tabla 5-29. Tipos de modificación del tratamiento según causas de modificación.

	<i>Prolongación ttº</i>	<i>Cambio régimen</i>	<i>Reinicio ttº inicial</i>	TOTAL
<i>Toxicidad</i>	--	18	--	18
<i>Resistencia 1ª</i>	--	2	--	2
<i>Frecuencia irregular</i>	1	--	--	1
<i>Abandono</i>	--	2	9	11
<i>Evolución desfavorable</i>	1	--	--	1
TOTAL	2	22	9	33

5.11.3.- Modificaciones del tratamiento por Toxicidad.

En el 6% (18/309) de los pacientes se produjo una toxicidad que obligó a introducir modificaciones substanciales en el tratamiento, y que supuso el 55% (18/33) del total de modificaciones realizadas. El 39% (7/18) de los casos tenían coinfermedad VIH, frente a un 61% (11/18) que no la presentaban.

La toxicidad hepática, con la mitad de los casos (9/18), fue la que más frecuentemente obligó a realizar cambios en el esquema terapéutico. Menos frecuentes fueron las reacciones de hipersensibilidad, la toxicidad gastrointestinal o articular, no registrándose casos de toxicidad neurológica, renal o hematológica (tabla 5-30). Dos pacientes fallecieron a consecuencia de toxicidad hepática y fueron detallados en otro apartado previo.

En 3 casos, todos de toxicidad hepática, no se identificó el fármaco responsable. En el resto, la droga implicada con mayor frecuencia fue la pirazinamida en 9 casos, seguida de lejos por la isoniacida y la rifampicina, cada una de ellas en 3 ocasiones. De los 9 casos de toxicidad hepática, en 3 ocasiones estuvo implicada la isoniacida, en otros 3 la pirazinamida y en los 3 restantes no se pudo determinar el fármaco o fármacos responsables. La rifampicina no provocó ningún cambio de tratamiento por toxicidad hepática (tabla 5-31).

Tabla 5-30. Modificaciones del tratamiento por toxicidad.

<i>Tipo de toxicidad</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>% de toxicidad</i>	<i>% del total</i>
<i>Hepática</i>	9	50%	9/309 (3%)
<i>Neurológica</i>	--	--	--
<i>Renal</i>	--	--	--
<i>Hipersensibilidad</i>	4	22%	4/309 (1%)
<i>Gastrointestinal</i>	3	17%	3/309 (1%)
<i>Articular</i>	2	11%	2/309 (1%)
TOTAL	18		18/309 (6%)

Tabla 5-31. Fármacos responsables de la toxicidad.

<i>Tipo Toxicidad</i>	<i>Fármacos responsables</i>				
	<i>Isoniacida</i>	<i>Rifampicina</i>	<i>Pirazinamida</i>	<i>No determinado</i>	<i>Otros</i>
<i>Hepática</i>	3	--	3	3	--
<i>Gastrointestinal</i>	--	1	2	--	--
<i>Articular</i>	--	--	2	--	--
<i>Hipersensibilidad</i>	--	2	2	--	--
TOTAL	3	3	9	3	--

Aquellos casos que sufrieron cambios en el tratamiento por toxicidad, la modificación se realizó una media de 37.6 días (rango 6-133 días) después del inicio del régimen, sin que se apreciaran diferencias entre pacientes con y sin infección VIH asociada (36.5 vs. 38.2 días;

$p=NS$). En los casos de toxicidad hepática, la modificación se produjo una media de 51.7 días (rango 18-133) tras el inicio del tratamiento. En 6 de los 9 pacientes (incluido uno de los dos éxitus) la toxicidad se manifestó precozmente en el primer mes y medio de tratamiento, concretamente a los 18 (en 2 casos), 20, 22, 41 y 48 días; en los otros 3 pacientes la toxicidad fue tardía, a los 67, 99 y 133 días. No existieron diferencias entre pacientes VIH+ y VIH- en cuanto a la media de días en que apareció la toxicidad hepática (55.2 vs. 49.0 días; $p=NS$). En los casos de toxicidad gastrointestinal, la media fue de 21.3 días (rango 18-25), en los de hipersensibilidad de 16.2 días (rango 6-28), y en los de toxicidad articular de 41 días (rango 35-47). Sólo en los casos de hipersensibilidad existieron diferencias en la media de días en que se efectuó la modificación en función de la situación VIH de los pacientes (25.0 días en los VIH+ vs. 7.0 días en los VIH-; $p=0.02$).

5.11.4 Modificaciones del tratamiento por otras causas distintas a toxicidad.

El 45% (15/33) de las modificaciones se debieron a causas distintas a la toxicidad, de ellas, la más habitual fue el abandono de la medicación por tiempo superior a un mes (11/33), y que ya ha sido tratada en profundidad en un apartado anterior.

El 6% (2/33) de los cambios se produjeron a causa de resistencia inicial. Ambos casos eran pacientes VIH+ controlados en CNM, en uno de ellos se detectó resistencia a tres fármacos (isoniacida, pirazinamida y etambutol) y en el otro a dos (isoniacida y estreptomina). La modificación se realizó a los 104 días en el primer caso y a los 148 días en el segundo.

Sólo un caso precisó cambios en el régimen prescrito inicialmente por frecuencia irregular en la toma de la medicación. Se trataba de una paciente VIH+, con adicción a drogas, en la que se prolongó el esquema inicialmente establecido de 9 meses durante 4 más. También fue un sólo caso al que se le prolongó el tratamiento inicial por evolución desfavorable. Se

trataba de un paciente joven, VIH-, con afectación ósea de raquis y absceso pótico, al que inicialmente se le prescribió un régimen de 9 meses y que se prolongó hasta los 18 con isoniacida y rifampicina.

5.11.5- Variables asociadas a las modificaciones del tratamiento.

Las variables que en el análisis univariante se asociaron a la práctica de modificaciones en el tratamiento inicial se muestran en la tabla 5-32. En el análisis multivariante de regresión logística, la ADVP fue la única variable que mantuvo la asociación con este parámetro.

La única variable de las estudiadas con la que se relacionaron las modificaciones por toxicidad fue la presencia de diabetes mellitus, tanto en el análisis univariante como en la regresión logística (tabla 5-33). La infección VIH, aunque fue más frecuente entre aquellos casos que presentaron toxicidad, no mostró diferencias significativas (7/67 vs. 11/242; $p=0,07$).

Las modificaciones en relación con los abandonos se comentaron con detalle en una sección anterior.

Tabla 5-32. Relación entre distintas variables y modificación del esquema inicial de tratamiento. Análisis univariante y multivariante.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante de regresión logística		
	Modificación con variable presente	Modificación con variable ausente	p / OR	Coefficiente de regresión	p	OR
Sexo masculino	21/203	12/106	NS	-	-	-
Infección VIH	17/67	16/242	< 0,001 / 4,80	-	-	-
ADVP	18/61	15/248	< 0,001 / 6,50	1,87	0,000	6,49
Diabetes	3/13	30/296	NS	-	-	-
Etilismo crónico	4/42	29/267	NS	-	-	-
Neoplasia	2/11	31/298	NS	-	-	-
Insuficiencia renal	0/2	33/307	NS	-	-	-
ADVI	5/24	28/285	NS	-	-	-
Prisión	1/8	32/301	NS	-	-	-
Vagabundos	0/3	33/306	NS	-	-	-
C.R. toxicómanos	2/4	31/305	NS	-	-	-
Régimen > 6 meses	13/57	20/247	=0,002 / 3,35	-	-	-
Revisión de contactos	21/202	11/90	NS	-	-	-
Grupos de edad						
0 - 14 años	0/46	-	1	-	-	-
15 - 24 años	7/54	-	= 0,01 / 6,8	-	-	-
25 - 34 años	14/92	-	= 0,03 / 8,2	-	-	-
35 - 44 años	3/32	-	NS	-	-	-
45 -54 años	3/25	-	= 0,04 /	-	-	-
55 - 64 años	2/26	-	NS	-	-	-
> 65 años	4/34	-	= 0,02 /	-	-	-

Tabla 5-33. Relación entre distintas variables y toxicidad. Análisis univariante y multivariante

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante de regresión logística		
	Toxicidad con variable presente	Toxicidad con variable ausente	p / OR	Coefficiente de regresión	p	OR
Sexo masculino	9/203	9/106	NS	-	-	-
Infección VIH	7/67	11/242	NS	-	-	-
ADVP	6/61	12/248	NS	-	-	-
Diabetes	3/13	15/296	=0,03 / 5,62	1,84	0,01	6,30
Etilismo crónico	2/42	16/267	NS	-	-	-
Neoplasia	1/11	17/298	NS	-	-	-
Insuficiencia renal	0/2	18/307	NS	-	-	-
ADVI	2/24	16/285	NS	-	-	-
Prisión	0/8	18/301	NS	-	-	-
Vagabundos	0/3	18/306	NS	-	-	-
C.R. toxicómanos	0/4	18/305	NS	-	-	-
Régimen > 6 meses	7/57	11/247	NS	-	-	-
Revisión de contactos	13/202	5/90	NS	-	-	-
Grupos de edad						
0 - 14 años	0/46	-	1	-	-	-
15 - 24 años	2/54	-	NS	-	-	-
25 - 34 años	6/92	-	NS	-	-	-
35 - 44 años	1/32	-	NS	-	-	-
45 -54 años	3/25	-	= 0,04 /	-	-	-
55 - 64 años	2/26	-	NS	-	-	-
> 65 años	4/34	-	= 0,02 /	-	-	-

6.- DISCUSIÓN.

En la última década del siglo XX, y a pesar de poseer un amplio arsenal de fármacos antituberculosos que permiten tasas de curación superiores al 95% en estudios controlados,^{12, 115, 188, 190} la TB sigue siendo un problema de salud de primera magnitud en todo el mundo, y aún en países desarrollados como España. Así lo demuestra el hecho de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase esta enfermedad como una emergencia sanitaria a nivel mundial en 1993.¹⁶¹ La estrategia de la OMS para el control y la erradicación de la TB hace mención en sus diferentes informes a medidas de distinto orden, como establecimiento por parte de los gobiernos de programas nacionales de control, detección activa de casos, expansión de los servicios antituberculosos, etc. Entre ellos, el objetivo principal, sin el cual el resto de medidas carecen de efecto, sigue siendo asegurar la curación del mayor número posible de pacientes que son diagnosticados, y particularmente aquellos que son bacilíferos. Con este motivo, la OMS propuso como objetivo para el año 2000 la curación del 85% de los casos detectados que iniciasen tratamiento.¹²³

La única forma que tiene una comunidad para saber en que medida se cumplen los objetivos establecidos en los programas de control de la TB es la monitorización de los resultados del tratamiento. Dicha monitorización resulta imprescindible para evaluar la efectividad de la intervención terapéutica y llegar a conclusiones sobre la calidad y validez del programa de control existente en esa región, a pesar de lo cual, la información disponible a este respecto en la mayoría de países occidentales es muy escasa, añadiéndose además el problema de la falta de estandarización de los resultados del tratamiento.¹²³ El intento más importante de unificar criterios en este sentido se produjo en 1997, al crear la OMS y la UICTER un grupo de trabajo que redactó un documento consensuado con las definiciones y procedimientos que deberían utilizarse en adelante para la monitorización del tratamiento de la TB, y que ha sido aceptado por una gran mayoría de países.²⁰⁶ Nosotros hemos considerado oportuno

tuno adoptar también dichas recomendaciones y definiciones para el presente trabajo, ya que son las únicas existentes en la actualidad que provienen de un amplio consenso entre organismos oficiales, y que tienen la intención de ser el estándar sobre el que a partir de ahora se base la comunicación de resultados del tratamiento. Hasta la fecha, no tenemos conocimiento de que se haya llevado a cabo ningún estudio en España según estas nuevas recomendaciones, por lo que, en este sentido, nuestro trabajo es pionero, y aunque los resultados no sean extrapolables al resto del país, sí puede darnos a conocer la situación de la TB en nuestro ámbito en relación con los objetivos marcados por la OMS, y su conexión con la situación epidemiológica existente en nuestra Área Hospitalaria.

El control de la TB en el Área Sur de Sevilla se centralizó a nivel hospitalario, donde fueron remitidos la práctica totalidad de casos. Sólo en el 2% el control del tratamiento se realizó fuera del Hospital, bien en centros de Salud o Centros Periféricos de Especialidades; el restante 98% se controló en el Hospital. La gran mayoría de ellos se revisaron de forma ambulatoria, a través de las Consultas Externas (93%) como se propugna en la actualidad, y sólo el 6% mediante ingreso hospitalario.^{107, 209} La centralización del control de la TB presentó, como principal ventaja, el que todos los pacientes fuesen controlados por un escaso número de médicos, especialmente motivados y conocedores del manejo de esta enfermedad, con lo que se elimina en parte la dispersión de criterios a la hora del tratamiento y seguimiento de la enfermedad. La mayoría de los pacientes (63%) fueron revisados en la consulta monográfica de TB (CTB), que depende del Servicio de Neumología, está a cargo de pocos facultativos, y recibe enfermos derivados de cualquier otro servicio, si bien la mayoría de casos proceden del propio servicio, de centros de salud, y de la revisión de contactos que realiza la propia consulta. El otro 37% de casos se revisaron en consultas no monográficas de TB (CNM), y se trata básicamente de consultas generales de Medicina Interna, consultas de VIH y consultas

de Pediatría. Como consecuencia de la distinta procedencia de los casos, existieron importantes diferencias entre las características de los pacientes controlados en la CTB y en la CNM, presentando estos últimos una mayor incidencia de factores asociados en la literatura a mala cumplimentación del tratamiento. Ante la heterogeneidad de los grupos, no se consideró fiable la comparación de los resultados del tratamiento obtenidos en cada uno de ellos.

Nuestra tasa de resultados satisfactorios (RS) se estableció en un 75% referidos a la totalidad de casos, y en el 67% si nos circunscribimos a los pacientes bacilíferos, sin que esta diferencia fuese significativa. Consideramos que estos resultados son buenos, habida cuenta que en nuestra serie el tratamiento fue autoadministrado en la totalidad de casos, y que se incluyen un elevado porcentaje de pacientes con toxicomanías e infección VIH asociada, que al presentar RS muy malos, contribuyen negativamente a la tasa definitiva. Dentro de los RS hay que destacar el elevado porcentaje de casos en los que se objetivó la negativización de los cultivos de esputo, y que ascendió hasta el 83% (60/72) de los bacilíferos, y al 80% (101/127) de los pacientes que presentaron alguna muestra respiratoria positiva. De esta manera, en la gran mayoría de casos con riesgo contagiante que tuvieron un RS se objetivó la curación microbiológica, y menos del 20% de casos se incluyeron en la categoría de “tratamiento completo”, casi todos por no poder recoger esputo durante el seguimiento.

El comité de expertos de la OMS, cuyas normas para la monitorización del tratamiento hemos adoptados en este trabajo,²⁰⁶ considera que una tasa de tratamientos potencialmente insatisfactorios (RPI) superior al 10% es inaceptable y precisaría un análisis detallado del programa de control en cuestión, así como el desarrollo de medidas de intervención que mejorasen la situación. En nuestro trabajo, la tasa de RPI ascendió al 17% del total de casos, y al 23% de los bacilíferos. Aunque este resultado es más elevado de lo que cabría desear, es importante señalar que estos RPI se circunscribieron a un grupo relativamente bien

identificado de casos, con unas características definidas, con lo que se facilita la posibilidad de actuar sobre ellos.

Tanto en el total de casos como entre pacientes bacilíferos, la mayor parte de RPI (57% y 60% respectivamente) fueron atribuibles a pérdidas durante el seguimiento. Por otro lado, en el global de casos el abandono del tratamiento constituyó el 22% de los RPI, al igual que la prolongación del mismo, mientras que entre los bacilíferos, el primero supuso el 28% y el segundo el 12% de los RPI. Según estos datos, los RPI en nuestra serie dependen fundamentalmente de las pérdidas, y en menor medida de los abandonos; en definitiva, de una mala cumplimentación del tratamiento.

Es de destacar que en nuestra casuística no hubo ningún fracaso del tratamiento entre los 309 pacientes evaluados. Sin duda, en este aspecto ha influido el adecuado conocimiento por parte de los facultativos de las pautas de tratamiento estándar recomendadas en la actualidad, incluida la implantación generalizada de combinaciones de fármacos a dosis fijas, con lo que se consigue disminuir drásticamente los errores en la dosificación de las tomas y se potencia la adherencia al tratamiento. Por tanto, no se detectó ningún caso en que se prescribieran fármacos inusuales o que implicasen monoterapias, como lo demuestra también el hecho de que no se produjera ningún cambio en el tratamiento causado por errores en la composición del mismo. Otro factor muy relacionado con el fracaso es la tasa de resistencias iniciales presentes en una comunidad. En nuestro país la resistencia inicial se encuentra en porcentajes que oscilan desde el 3,7%-7,9% según autores, siendo lo habitual que la resistencia sea a un solo fármaco, y con un porcentaje de resistencia múltiple inferior al 1%.^{17, 18, 41, 76, 154} Sólo en 2 pacientes de nuestra serie se modificó el esquema terapéutico por presentar resistencia inicial a drogas. Ambos tenían infección VIH asociada, y se detectó resistencia a más de un fármaco; en un caso a 3 drogas (isoniacida, etambutol y pirazinamida) y en el otro a 2 (isoniacida y

estreptomina). Aunque es obvio que no se pueden sacar conclusiones respecto a la tasa de resistencia existente en nuestra área, ya que esta prueba no se efectuó de rutina, sino sólo en aquellos casos en los que existía sospecha, parece evidente que no debió haber resistencias múltiples en las que se encontrasen implicados varios fármacos de primera línea como lo demuestra la ausencia de fracasos del tratamiento. Diversos estudios realizados en nuestro país han encontrado que, en los pacientes con coenfermedad VIH, las resistencias iniciales son cuantitativa y cualitativamente similares a las de la población general.^{18, 154} El hecho de que en nuestra serie las modificaciones por resistencia primaria ocurriesen sólo en pacientes VIH+ creemos que tiene poco valor al tratarse de un número muy discreto de casos. Sin embargo, recientemente se han detectado en pacientes VIH+ con recuentos bajos de CD4, un aumento de las resistencias primarias que son diferentes a las encontradas en el resto de la población, ya que suelen implicar a varios fármacos y la resistencia a isoniacida (H) suele ser de alto nivel,^{19, 155} estas resistencias se transmitirían con más facilidad debido al compromiso inmunitario. No sabemos si alguno de nuestros dos casos podría corresponder a este tipo de resistencias primarias, ya que no se determinó el nivel de resistencia de la H, aunque en ambos estaba presente la resistencia a dicha droga asociada a otras, y uno de los casos presentaba un recuento de células CD4 muy bajo (1 CD4/ml).

En el modelo de regresión logística, los RPI se asociaron con las variables de adicción a drogas por cualquier vía, haber estado en centros de rehabilitación de toxicómanos (CRT), ausencia de domicilio fijo y los grupos de edad; de todos ellos, la pertenencia a CRT, y sobre todo la ADVP fueron los factores que mejor predecían el resultado RPI. Algunas de estas variables como la ADVP o la ausencia de domicilio fijo, ya se han asociado en otros estudios previos a una mala cumplimentación de la terapéutica.^{33, 44, 132, 152, 182} Si bien es cierto que el RPI es un concepto más amplio que la falta de adherencia, y de hecho lo engloba, sin duda se

encuentra muy en consonancia con que en nuestro caso esta mala adherencia sea la principal responsable de RPI. En este contexto, parece que la drogadicción parenteral se constituye como la variable que más influencia tiene en la obtención de malos resultados, no sólo en la categoría global de RPI, sino que también éste ha sido el factor que se ha asociado invariablemente y que mejor predice tanto el abandono como la pérdida. Esto apoya lo anteriormente reseñado de que la mayoría de pacientes con RPI se concentran en unos colectivos marginales determinados y claramente identificables en base a estas variables a que se ha hecho referencia. El hecho de que el factor VIH no aparezca en los modelos de regresión logística obtenidos para las categorías de RPI, pérdida o abandono, se debe a que esta variable, que sí muestra una relación muy significativa en el análisis univariante, está íntimamente relacionada con la ADVP en nuestro medio, como lo demuestra que el 83% de los casos de VIH en nuestra serie se debieran a esta causa.

Una de las explicaciones de que la tasa de RPI que hemos detectado supere el límite deseable, no cabe duda que es la elevada frecuencia con que estas variables de riesgo están presentes entre los casos que componen nuestra serie. Así, el factor más correlacionado con este resultado, la ADVP, estuvo presente en el 20% de los casos de la serie, y en el 7% lo fue la drogadicción por otras vías. La infección VIH, que como se ha dicho, estuvo íntimamente relacionada con las toxicomanías, se presentó en el 22% de casos, cifra congruente con el porcentaje (15-20%) que, según los estudios epidemiológicos, la infección VIH debería aportar al aumento de la TB en nuestro país.^{43, 60, 74, 170} Nuestro porcentaje de pacientes con coinfección VIH/TB fue uno de los más altos del país, situándose por encima del 15% recogido por el grupo de trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) para el conjunto del estado,⁶⁰ así como del 8% que comunicaron Gran Canaria⁴² y Santiago de Compostela¹⁷⁶ a finales de la década pasada, el 11% del Ferrol entre 1990-93,¹⁰⁰ o el 12% de La

Rioja en el periodo 1988-93,¹²⁴ y fue semejante al 24,2% que presentaba la ciudad de Barcelona en 1995,⁹² al 26,1% en el área metropolitana de Málaga en 1993,⁹⁸ o al 23% detectado en Andalucía durante 1994 por el Grupo de Tuberculosis de NEUMOSUR.¹⁰⁸ En efecto, en el grupo de pacientes sin infección VIH demostrada, la tasa de RS alcanzó un 87% para el total de pacientes y un 78% en los bacilíferos, mientras que los RPI fueron sólo del 8% en los primeros y del 14% en los segundos. Por el contrario, los pacientes con coinfección VIH tuvieron unos resultados desalentadores, con unos RS que no superaron el 31% para el global de casos, o el 25% para los bacilíferos. Más de la mitad de los casos presentaron RPI, es decir, no se pudo asegurar su curación, siendo especialmente preocupante el 59% entre pacientes bacilíferos.

Teniendo en cuenta que la mayoría de RPI se produjeron a expensas de pérdidas y abandonos (casi el 80%), y que esta mala cumplimentación del tratamiento se localizó en un colectivo caracterizado por ser toxicómano e indigente, el otro gran problema que explica la discordancia entre nuestros resultados y los propugnados por la OMS es la enorme dificultad que supone tratar a este colectivo de pacientes, aun arbitrando una serie de medidas para monitorizar, estimular y asegurar la cumplimentación del tratamiento.

Entre las medidas para comprobar la adherencia al tratamiento se han descrito múltiples posibilidades, desde las más simples como el recuento de comprimidos^{65, 80, 157} o la detección de metabolitos en orina^{10, 11, 85} hasta los dispensadores que indican el número de pastillas retiradas.^{65, 139, 140} Sin embargo, ninguna de estas técnicas permite asegurar con total fiabilidad que el paciente ingiera las pastillas o que lo haga de forma regular, por lo que en cualquier caso la monitorización de la adherencia suele ser muy inexacta.^{175, 200} En nuestro medio se utilizan rutinariamente el contaje de pastillas y la entrevista médica estructurada, y de esta forma, el 87% afirmó haber tomado la medicación de forma regular. Aunque algunos autores

critican la subjetividad de este último método,^{143, 158, 210} nuestra experiencia nos indica que la información que se obtiene puede ser muy valiosa, hecho éste que ha sido corroborado por otros autores.^{79, 193, 195} Sólo en el 9% de los controles realizados no constaba en la historia clínica que el facultativo hubiese interrogado acerca de este punto, siendo mayor este porcentaje entre los casos controlados en la CNM que en la CTB (23% vs. 3%), a pesar de que el primer grupo presentaba una alta proporción de pacientes con VIH y ADVP.

Por otro lado, en nuestro medio se realizan actuaciones destinadas a estimular la adherencia, como avisos telefónicos y domiciliarios inmediatos y reiterados a los pacientes que faltan a algún control, citas anticipadas y con horarios individualizados, incluso con la posibilidad de acceso a la consulta sin cita previa, planificación de los controles clínicos y exámenes complementarios simplificando trámites y evitando esperas innecesarias, escasa duración de la espera en la antesala de la consulta, etc. Sin embargo, entre toxicómanos o indigentes, estas medidas suelen ser insuficientes, de la misma manera que el tratamiento autoadministrado, por lo que se precisarían otros sistemas de control, basados fundamentalmente en la supervisión de los tratamientos (DOT). Estos programas han mostrado su eficacia en numerosos estudios extranjeros y alguno nacional,^{44, 59, 132, 212, 214, 215} y en la actualidad el programa de la OMS para el control de la TB incluye, como parte fundamental del mismo, el tratamiento supervisado universal;²¹⁷ a nivel de España, la normativa SEPAR²⁰⁹ recomienda supervisar el tratamiento siempre que sea posible, pero con especial atención a los casos en que exista riesgo de incumplimiento. A pesar de esto, no se puede considerar el DOT como la panacea al problema de la adherencia,^{145, 148} y las series de tratamientos supervisados siguen presentando porcentajes variables de mala cumplimentación, como la del programa de Denver, pionero en este método, que reconoce un 18% de mala adherencia,³⁵ o la de Alcaide en Barcelona, en la que se pierden el 24% de los casos, y solo se curan el 25%.⁶ Parece que estos resultados de-

penderían mucho del porcentaje de toxicómanos presentes en la serie, ya que aun con métodos de DOT, esta variable es la que más se correlaciona con la mala adherencia al tratamiento.⁴⁴ Así pues, los toxicómanos constituyen el grupo de pacientes en que más difícil se hace el asegurar el correcto cumplimiento del tratamiento, incluso utilizando todas las medidas comentadas. En nuestra Área Hospitalaria no hay desarrollado ningún modelo de tratamiento observado, con el problema añadido de que no existe la infraestructura mínima para poner en marcha un proyecto de estas características, siquiera para aquellos colectivos con mayor riesgo de realizar inadecuadamente el tratamiento. La ausencia de esta posibilidad de tratamiento, pero también las características particulares de este colectivo, muy numeroso en nuestra serie, han influido negativamente en los resultados obtenidos.

La mortalidad global en este estudio se situó en el 7% para el total de casos, y en el 8% para los bacilíferos, sin que existieran diferencias entre aquellos en los que el éxito estuvo relacionado con la TB y en los que se produjo por otras causas. Si analizamos las características de los 11 casos que fallecieron por la TB, 8 de ellos lo hicieron antes de cumplir el mes de tratamiento (3 casos de diagnóstico postmortem), lo que indica que hubo un retraso fatal en el diagnóstico de la enfermedad, y la TB se presentó en un estadio muy evolucionado y prácticamente irreversible a pesar de tratamiento correcto, en los casos en que dio tiempo a instaurarlo. Esto coincide con el hecho que de las variables estudiadas, la única con la que se correlacionó la muerte por TB en la regresión logística fue la localización diseminada de la enfermedad. De esto se deduce que, para intentar disminuir esta tasa de éxito, sería primordial lograr un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad, evitando así que se llegue a estadios avanzados que pongan en riesgo la vida del paciente. Este esfuerzo debe ser aún mayor entre la población VIH+, que suele presentarse con formas insidiosas de la enfermedad

que pueden pasar desapercibidas y en la que un retraso en el inicio del tratamiento puede aumentar substancialmente la mortalidad.

Con respecto a los 12 casos fallecidos por motivos distintos a la TB, también la mayoría de ellos lo hicieron de forma precoz (9/12), antes de completar 2 meses de tratamiento. Ninguna causa demostró especial prevalencia sobre el resto. Es interesante resaltar que 4 de los 5 pacientes que pudieron ser revisados habían negativizado el esputo antes de su muerte, y el quinto era una forma extrapulmonar que realizaba el tratamiento correctamente. Las variables que en la regresión logística se asociaron a la muerte por causas distintas de la TB fueron el padecimiento de insuficiencia renal o de neoplasia y la edad; de ellas, la neoplasia asociada fue la que mejor predijo este resultado. Esta asociación es lógica, ya que demuestra que esta mortalidad ocurre, fundamentalmente, por enfermedades debilitantes asociadas e independientes de la TB, siendo esto más frecuente en ancianos. El elevado número de éxitos precoces creemos que tiene más que ver con la gravedad de la patología subyacente que con la TB en sí misma, aunque no es descartable que esta enfermedad, a pesar de un correcto tratamiento, actuase menoscabando aún más el ya deteriorado estado general del paciente, y acelerando así un desenlace fatal.

Si consideramos la mortalidad de forma global, sin atender a la causa que la provoca, como propone la OMS²¹⁷ aduciendo que en muchas ocasiones es imposible determinar si la muerte es o no consecuencia de la TB, los factores que se correlacionaron con este resultado en el modelo logístico serían algunos de los señalados anteriormente, como la localización diseminada de la enfermedad, el padecimiento de insuficiencia renal o neoplasia y además, la edad superior a 65 años y la infección VIH. Salvo la insuficiencia renal, el resto de factores son buenos predictores de mortalidad de forma independiente. Algunas de estas variables ya han sido relacionadas con el éxitus en estudios previos; así, un trabajo de Nueva York en-

cuentra que la infección VIH es el más importante predictor de mortalidad, incluso por delante de la existencia de multiresistencias o la ausencia de tratamiento, siendo la correlación tanto más estrecha cuanto más inmunodeprimido esté el paciente;¹⁵¹ en otro estudio canadiense, el fallecimiento de pacientes con TB en tratamiento se relacionó con la extensión de la enfermedad.²²¹ En nuestra serie, otras variables como la presencia de neoplasia, enfermedad renal grave, así como una edad avanzada, también se correlacionaron con el fallecimiento, asociación que parece lógica, ya que en estos casos la mortalidad ocurre, fundamentalmente, por las enfermedades debilitantes subyacentes a la TB, lo que por otro lado es más frecuente en ancianos. De los resultados obtenidos se infiere que podríamos intentar reducir la mortalidad a expensas de aquellos pacientes en los que es posible diagnosticar y tratar la enfermedad en una fase más inicial, cuando ésta estuviese menos extendida; sin embargo, aquella mortalidad que ocurre en pacientes mayores, con presencia de neoplasia subyacente o incluso de infección VIH avanzada, habitualmente asociada a múltiples enfermedades oportunistas, probablemente sea difícil de modificar, al ser consecuencia fundamentalmente de la enfermedad subyacente y no tanto de la TB. En cualquier caso, sería recomendable que aquellos pacientes que tengan una prueba tuberculínica positiva y vayan a recibir cualquier tipo de tratamiento inmunodepresor, por ejemplo radio o quimioterapia en las neoplasias, se indicase quimioprofilaxis para intentar evitar el efecto pernicioso asociado de una enfermedad TB.

Si bien nuestra tasa de RS todavía no alcanza el 85% propugnado por la OMS para el año 2000,¹²³ la comparación con estudios procedentes de otras regiones europeas de los que disponemos de datos recientes, y que han utilizado un sistema similar de clasificar los resultados del tratamiento, permiten observar que el 75% obtenido en nuestro estudio es similar al 77% de Noruega,²⁰⁶ y mejora el 53% detectado en la República Checa,²²⁰ el 66% de París⁶⁷ o el 68% de Alemania,²⁰⁶ el 54% de Israel,⁵⁷ el 63% recogido en ciudades Suizas,⁶³ o el bajisi-

mo 15% de Turquía.¹²² Sólo Eslovaquia con un 81%²²⁰ y Holanda con el 82%²⁰⁶ de RS, superan los resultados de nuestra serie, y en ningún caso, ni siquiera Holanda, paradigma de la lucha antituberculosa, alcanza la tasa de RS considerada necesaria para el correcto control de la TB. Nuestros resultados adquieren aun más relevancia en esta comparación si tenemos en cuenta que poseemos un porcentaje de pacientes VIH+ mucho más elevado que el resto de países europeos,^{75, 166} de los cuales, la gran mayoría son además toxicómanos,⁷⁵ lo que indudablemente, como ya ha sido comentado previamente, ha actuado en detrimento de nuestros RS. También se han efectuado ensayos utilizando las mismas categorías de resultados del tratamiento en otras zonas del mundo, como son los países del Africa Subsahariana, básicamente sobre población bacilífera. Entre los RS más significativos están el 70% obtenido en un centro de Costa de Marfil entre 1992 y 1993, sobre un total de 460 pacientes (61% en los VIH+ frente a 76% en los VIH-),² o el registrado en otro centro en Malawi, que pasó de tener un 80% en 1989, a sólo el 43% entre 1991.¹¹²

A nivel de EE.UU., existen datos que indican que la cumplimentación del tratamiento en los años 80 se encontraría entre el 50% y el 70%.^{152, 157, 191} En el estudio multicéntrico desarrollado en este país entre 1981 y 1986 (ensayo 21 de la United States Public Health Service, USPHS)⁶¹ para comparar regímenes de 6 y 9 meses, en el que el tratamiento fue autoadministrado, sólo el 61% de los pacientes asignados a un régimen de 6 meses y el 51% de los que recibían uno de 9 meses completaron dicho esquema de forma satisfactoria. La comparación de resultados provenientes de zonas como Nueva York, presentan una gran dificultad debido a las diferentes características de la TB en estas regiones, sobre todo su concentración casi exclusiva en colectivos marginales, por lo que los resultados son mucho peores. En uno de estos trabajos, realizado en Abril de 1991 en esta ciudad, donde el 90% de los casos pertenecían a minorías marginales, el 50% de los casos estaba infectado por el VIH, el 18% eran

ADVP, y 26% no tenían domicilio fijo, sólo en el 22% de los casos se documentó la curación mediante conversión microbiológica.¹⁵² En otro trabajo llevado a cabo en un hospital del Harlem neoyorquino durante el año 1988, sólo curaron el 11% de los casos, en una población donde el etilismo crónico estaba presente en el 53% de los casos de TB, la ADVP en un 64%, un 50% de casos estaban infectados por el VIH, y un 68% de pacientes eran indigentes.³³

La OMS publicó en 1997 un estudio en el que se recogen los resultados de una encuesta a nivel mundial para conocer el grado de instauración de los programas nacionales de TB basados en la estrategia recomendada por éste organismo, y saber la situación en que se encuentra el control de la TB a nivel mundial.¹⁶² La tasa calculada de RS (definidos de la misma forma que en nuestro estudio) a nivel mundial fue del 52%, con un 76% para aquellas áreas en las que se adoptó la estrategia de lucha antituberculosa recomendada por la OMS, frente a sólo el 42% de aquellas otras en las que esta estrategia no se aceptó. En el área correspondiente a los países con economías de mercado, esto es, EE.UU. y Europa occidental, la tasa de curación en las regiones OMS fue sólo del 60% (debido sobre todo a que en un 25% de los casos faltaba el resultado del tratamiento), superior al 58% obtenido en el África subsahariana, pero bajo si lo comparamos con el 94% de China, el 82-83% alcanzado por algunos de los antiguos países socialistas europeos, India y países asiáticos, o el 77% de Latinoamérica.

En relación a datos procedentes de nuestro propio país, aunque no hemos encontrado ningún trabajo que hubiese adoptado esta nueva normativa de monitorización del tratamiento, sin duda los más relevantes son los proporcionados por el Programa de Control de la TB en la ciudad de Barcelona, dependiente del Ayuntamiento de dicha ciudad, y que se viene desarrollando desde mitad de los años 80. Las tasas de RS (recogidas en estos estudios bajo el epígrafe de “curación”) obtenidas para los años 1995 y 1996 fueron del 67% y 72% respecti-

vamente, es decir, ligeramente inferiores a las nuestras.^{92, 93} Como principales diferencias en este trabajo hay que constatar la inclusión de casos no iniciales, así como la utilización de tratamientos directamente observados en el 13% de casos, todos ellos pertenecientes a colectivos claramente identificados como posibles malos cumplidores. Otros trabajos puntuales tampoco presentan unas tasas de RS más halagüeñas; así, la serie de Caminero sobre 127 casos de TB con seguimiento en la Isla de Gran Canaria durante 1988, arroja un porcentaje de curaciones del 35%.⁴² El resto de trabajos, en general escasos, apenas permiten comparación entre sí o con los nuestros, dada la heterogeneidad y la falta de estandarización de los criterios utilizados para definir la curación.^{47, 96, 98, 126, 159, 185, 208}

En cuanto a los RPI, los datos son mucho más parciales, al haber muy pocos estudios que hayan adoptado el sistema de monitorización de resultados ya comentado. En nuestro caso este dato se situó en el 17% del total de casos, lo que según la encuesta de la OMS de 1997, significaría estar al nivel del 18% registrado en los países del Africa Subsahariana, y lejos del 9% de los países industrializados que aceptaron las recomendaciones de este organismo, del 10% de los países del Este europeo, del 11% de América Latina, o el 3% de China.¹⁶²

Lo que sí es posible comparar por separado son los distintos resultados integrados en la categoría de RPI. Así, nuestro trabajo coincide con casi todos los publicados en este país respecto a la escasa incidencia que en los resultados finales tienen los fracasos del tratamiento, que en ningún estudio alcanzó el 1% del total de casos.^{47, 92, 93, 98, 208} Esta situación puede variar en otras zonas del mundo, como algunos países subsaharianos, donde el porcentaje puede ser del 3-4%,¹¹² o ciudades como Nueva York, donde por las peculiaridades que ya han sido comentadas, en algunas series se alcanzan el 26% de fracasos en ciertos colectivos.¹⁵²

En cuanto a la tasa de abandonos constatados en el presente trabajo, ésta fue del 4% del total de casos, ostensiblemente por debajo del 21% detectado en la isla de Gran Canaria,⁴² o del 14% comunicado por Franco en un hospital de Valencia.⁸⁸ Otros trabajos han aportado un porcentaje de abandonos muy similar al nuestro, como el 4% de Málaga,⁹⁸ el 4% del Hospital Valle de Hebrón,²⁰⁸ o el 5% comunicado en Badalona.⁹⁴

El porcentaje de pacientes perdidos para el seguimiento llegó al 9% en el estudio objeto de discusión, superior al 4% de la ciudad de Barcelona en 1995,⁹² en la que, sin duda, la utilización de formas de tratamiento supervisado en grupos considerados de riesgo, ha contribuido a rebajar mucho la tasa de pérdidas. Por el contrario, comparados con otros estudios que utilizaron tratamientos autoadministrados, obtuvimos unos resultados mejores que el 28% de pérdidas de Gran Canaria,⁴² el 17% del área metropolitana de Málaga,⁹⁸ o el 14% en el Hospital 12 de Octubre de Madrid entre 1981-86;¹⁵⁹ y similares al 10% en el Hospital La Fe de Valencia entre 1985-89,¹³⁷ o el 8% en el Hospital Dr. Peset de Valencia.⁸⁸

En otros estudios, fundamentalmente estadounidenses, se utiliza el concepto de “mala cumplimentación”, que al igual que otros términos, son definidos de forma arbitraria en cada trabajo, pero suelen abarcar los casos de abandono y de pérdidas. En el ensayo 21 de la USPHS⁶¹ un 17% y un 29% respectivamente de pacientes con regímenes de 6 y 9 meses tuvieron un mal cumplimiento del tratamiento. En los trabajos llevados a cabo en Nueva York la mala adherencia alcanzó el 48% de los pacientes en el estudio de Pablos-Méndez,¹⁵² y hasta el 89% en el realizado en un hospital del Harlem neoyorquino.³³

De lo expuesto anteriormente, se puede decir que nuestros resultados son uno de los más favorables de entre los comunicados para nuestro país. Esto se refleja en la tasa de incidencia anual media de 31,3/100.000 para los tres años (oscilando entre tasas anuales de 29,27/100.000 y 34,25/100.000), que se encuentra entre las más bajas del territorio nacional,

claramente por debajo de la media calculada para España (38,7/100.000) por el área TIR en el año 1995,¹⁶ que en la actualidad son los datos globales más fiables de que disponemos. Nuestra incidencia es semejante a los 32,2/100.000 de la isla de Gran Canaria en 1992,⁴² y a los 32/100.000 recogida en Cataluña entre 1982-1989,⁵ y muy inferior a las tasas de 83,3/100.000 del Ferrol entre 1990-1993,¹⁰⁰ de 65,8-95,5/100.000 en Santiago de Compostela en el periodo 1989-1991,¹⁷⁶ de 47,8/100.000 de Barcelona capital en 1995,⁹² de 61,9/100.000 en 1991 para el área de Vigo,¹⁵ de 46,3 en La Rioja durante el periodo 1988-1993,¹²⁴ de 42,4/100.000 en Vizcaya en 1985,¹⁰² o 43,7/100.000 de Málaga en 1993.⁹⁸ Además, la tasa de pacientes bacilíferos osciló entre 7,9/100.000 y 12,59/100.000, con una tasa de incidencia anual media de 10,93/100.000, muy por debajo de los 16,8/100.000 detectados en el estudio del TIR para el global de la nación en 1995,¹⁶ de los 30,1-59,1/100.000 en Santiago de Compostela,¹⁷⁶ de los 30,7/100.000 en el Ferrol,¹⁰⁰ de los 21,5/100.000 en la ciudad de Barcelona,⁹³ de los 19,6/100.000 en Málaga,⁹⁸ o de los 13,5/100.000 en la isla de Gran Canaria.⁴² Dado que se realizó una búsqueda activa de casos, las tasas obtenidas deben considerarse como reales, es más, quizás puedan estar sobrevaloradas, ya que se han incluido casos con criterios exclusivamente clínicos, cosa que no ocurre en otros trabajos. Únicamente los pacientes tratados de forma privada podrían haberse dejado de contabilizar, sin embargo, la aportación de estos casos al global de las series suele ser poco relevante según otros estudios (2%-7%).^{42,98} Creemos, por tanto, que estas tasas, sensiblemente mejores que las procedentes de otras áreas del país, no se pueden atribuir a una mala recogida de casos o a las características sociodemográficas de la población exclusivamente, y consideramos que son más bien fruto del sistema de control de la TB que se lleva a cabo en nuestro medio.

A nivel internacional, salvando la diferencia que supone comparar los resultados de parte de una provincia con toda una nación, nuestra tasa de RS es comparable, e incluso su-

perior a los obtenidos en muchos de los países europeos,^{57, 63, 67, 122, 206, 220} mejorando el global del 60% para los países con economías de mercado que calculó la encuesta de la OMS.¹⁶² Sin embargo, y en contraste con lo anterior, nuestra tasa de RPI está lejos de la notificada para los países industrializados, a expensas fundamentalmente de las pérdidas durante el seguimiento, y es superponible al 18% que presentan los países del África subsahariana.¹⁶² Esta situación global, aún no equiparable a la de los países más desarrollados, queda reflejada en que nuestra tasa de incidencia es comparable a la de 32,7/100.000 aportada para toda Europa en 1983,²⁰¹ y muy superior a la que presentaban la mayoría de países industrializados en 1988 como Dinamarca (5,4/100.000), Reino Unido (10,2/100.000), Noruega u Holanda (6,2/100.000), Suecia (6,5/100.000), Suiza (17,8/100.000), Islandia (6,4/100.000), aunque fueron mejores que las de los países del Este de Europa (entre 37,9/100.000 de Hungría y 59,4/100.000 de Yugoslavia), Portugal (61,3/100.000) o Italia (35,1/100.000).²⁰¹

La mortalidad global en nuestro estudio se situó en el 7%, muy inferior al 15% reportado en el programa de control de la TB en la ciudad de Barcelona,^{92, 93} al 12% del área metropolitana de Málaga,⁹⁸ al 10% en la serie del Hospital La Fe de Valencia,¹³⁷ incluso al 9% comunicado por Caminero para la isla de Gran Canaria.⁴² Por contra, los estudios realizados en la Rioja¹²⁴ o el llevado a cabo en el Hospital 12 de Octubre¹⁵⁹ muestran un porcentaje menor, en torno al 4%. Los datos provenientes de más allá de nuestras fronteras oscilan desde el 3% registrado en Denver⁵⁹ o un centro de Costa Marfil,² el 5% de Malawi,¹¹² o el 6% en el ensayo 21 de la USPHS,⁶¹ hasta el 27% de mortalidad acumulada al año de seguimiento que encuentra Pablos-Méndez en un trabajo de Nueva York,¹⁵¹ pasando por el 11% detectado en la Colombia Británica, Canadá, entre 1980-84,²²¹ o el 13% en 1983 en Inglaterra y Gales.⁶⁸ La mortalidad se distribuyó prácticamente por igual entre aquellos casos en los que estuvo relacionada con la TB y los que no, coincidiendo con el trabajo de Davis, donde los

fallecimientos debidos a TB supusieron el 49% del total.⁷⁰ Si nos atenemos exclusivamente a aquellos éxitos que estuvieron relacionados directamente con la TB, nuestra tasa del 3% estuvo en la línea de las recogidas por la mayoría de los trabajos nacionales (2% de Gran Canaria,⁴² 3% de Madrid,¹⁵⁹ o 3% de Valencia⁸⁸). Tasas superiores se presentaron en Málaga (7%)⁹⁸ y en Vizcaya entre 1982-1987, donde la mortalidad atribuible ascendió al 5%.¹⁷⁷ En un trabajo de Manchester⁸² a principios de los años 80, este porcentaje era del 7% y en otro centro de Canadá²²¹ rondaba el 5%, mientras que en el ensayo de la USPHS⁶¹ sólo fue del 1%. Nuestros datos arrojan una tasa anual de fallecimientos por TB de 3,2/100.000 habitantes, congruente con los 3/100.000 calculados por March,⁷¹ y superior al 2,4/100.000 notificado en 1987 por España,¹⁶³ probablemente porque aquí sólo se incluían formas respiratorias. Estos resultados nos colocan entre los peor situados de los países europeos, que presentan tasas por debajo de los 2/100.000, e incluso algunos como Holanda, Suecia o Noruega por debajo de 1/100.000.¹⁶³ Uno de los motivos principales de estas diferencias se encuentran sin duda en el factor VIH, muy relacionado con la mortalidad, y que en nuestro país está presente en un número muy elevado de casos con TB.

Aquellos pacientes en los que el diagnóstico se realiza postmortem significan un retraso fatal, ya que el paciente ha permanecido durante largo tiempo contagiando, y además la muerte puede haber acaecido por la falta de tratamiento. Los porcentajes varían, oscilando entre el 3% de diagnósticos tras el deceso en el estudio de la Colombia Británica²²¹ y en Inglaterra-Gales en 1983,⁶⁸ o el 5% en EE.UU. entre 1985-88.¹⁷¹ En colectivos como los pacientes VIH+, este porcentaje puede llegar al 9-11%.⁸⁷ Nosotros tuvimos un 1% de diagnósticos postmortem, resultado bajo en comparación con otras series. Además, en 4 de los 5 casos, el diagnóstico fue microbiológico, es decir, se sospechó la enfermedad y por eso se solicitó un cultivo de esputo, pero el retraso que tiene esta prueba hizo que el diagnóstico se

estableciese tras la muerte; realmente, sólo en uno de los casos (diagnosticado por autopsia), se puede decir con propiedad que el diagnóstico pasó desapercibido. Dado el escaso número de pacientes, no hemos podido establecer correlación con ninguna variable, pero en otros trabajos, parece que la edad avanzada y las localizaciones diseminadas se correlacionaron con este hecho.^{87, 221}

Otro aspecto de interés ha sido el fallecimiento precoz de la mayoría de casos (74% antes de los 2 meses de tratamiento). Esta circunstancia también ha sido reflejada por otros muchos autores, que encuentran que la mortalidad se suele concentrar en los 2-3 primeros meses del tratamiento. De esta manera, los porcentajes sobre el total ascienden al 55%-66% en el primer mes,⁶⁸ 63% en los dos primeros meses,⁸² o el 72% en los 3 primeros meses del tratamiento.²²¹ Se suele coincidir en que la causa fundamental es el retraso diagnóstico, lo que provoca formas más avanzadas de presentación donde la afectación multiorgánica es prácticamente irreversible; sin embargo, en los casos de muerte no relacionada esto es más dudoso.⁸⁶ En estos últimos casos, quizás la explicación de mortalidad precoz en nuestra casuística esté en relación con el deterioro general del paciente que la enfermedad sobreañadida pueda representar.

En los resultados obtenidos, creemos que ha tenido una influencia importante el adecuado control del tratamiento que se ha efectuado en la mayoría de los casos y que ha seguido las directrices marcadas por las distintas Sociedades Neumológicas. Se realizaron una media de 3,7 controles por paciente en los 231 casos que completaron tratamiento inicial; la media fue de 3,5 controles por paciente entre aquellos a los que se prescribió un régimen de 6 meses, y de 4 controles para los que completaron un tratamiento de 9 o más meses. De hecho, el 75% de los casos tuvieron 3 ó 4 revisiones, y sólo un 6% tuvo menos de tres. En el 82% de los pacientes la primera revisión se efectuó en los dos primeros meses de tratamiento

y en el 73% la segunda se realizó en los cuatro meses siguientes al inicio del tratamiento. Estos datos satisfacen los requerimientos de la normativa SEPAR^{107, 209} y de la mayoría de las recomendaciones efectuadas por otros organismos internacionales,^{8, 22, 149, 150} que consideran un mínimo de 3-4 controles a lo largo del seguimiento, con un primer control al mes de inicio del tratamiento y un siguiente al segundo mes. La importancia de estos controles estribaría, no solo en la valoración de la evolución de la enfermedad que se realiza, sino que además actúan como estímulo o recordatorio a los pacientes para mantener una cumplimentación adecuada y permite detectar precozmente fallos en la regularidad de la toma o composición de la medicación, susceptibles de corrección, para obtener una buena tasa de RS final. Cabe destacar que a pesar de que en nuestro medio no se utilizó ninguna medida para facilitar o estimular la asistencia a las revisiones, el 84% de los pacientes acudieron a la totalidad de controles programados.

Para obviar el elemento de confusión que suponía analizar pacientes con esquemas terapéuticos de distinta duración, se utilizó el Índice de Revisiones (IR), es decir, el cociente que resulta de dividir el número de controles efectuados entre los meses de tratamiento prescrito. El IR medio de 0.59 que obtuvimos, indica que los pacientes fueron revisados en aproximadamente el 60% de los meses en los que duró el tratamiento, dato coincidente con lo expresado anteriormente en forma de número de revisiones. Además, en el 89% de los casos este índice fue de 0.50 o superior, es decir, se revisaron como mínimo, la mitad de veces que meses tenía su tratamiento. Un dato que nos ha llamado la atención ha sido que los pacientes con coenfermedad VIH tuvieron un IR inferior a la media global y significativamente menor a los VIH- (0.49 vs. 0.60), cuando estos pacientes, que en su mayoría tenían otros factores de riesgo para mala adherencia al tratamiento (toxicomanías, indigencia, etc.), deberían haber tenido un seguimiento más estrecho. Esta circunstancia estaría relacionada con el hecho de

que también los casos controlados en CNM presentaban un IR significativamente inferior que los revisados en CTB (0.52 vs. 0.62), y la práctica totalidad de los casos con VIH se controlaron en CNM.

Otro aspecto fundamental de la monitorización del tratamiento es conocer la evolución clínica, y sobre todo bacteriológica de los pacientes, para así poder asegurar el mayor número posible de casos con curación microbiológica y detectar precozmente los fracasos. Sobre esto, las normativas de las distintas sociedades neumológicas coinciden en señalar la necesidad de controles microbiológicos en todas las revisiones, o al menos hasta la conversión del esputo, y posteriormente, otro al finalizar el tratamiento.^{9, 209} Por contra, desaconsejan la práctica reiterada e innecesaria de controles radiológicos a lo largo del seguimiento y optan por realizar una radiografía (Rx) al finalizar el mismo, con el objeto de tener un patrón con el que comparar otras posteriores. En nuestra serie hemos encontrado que se atendió parcialmente a estas recomendaciones. Así, entre los casos con TB pulmonar que finalizaron el régimen inicial se solicitaron más radiografías (en el 72% de los controles a los que acudieron los pacientes) que controles microbiológicos (en el 68% de las revisiones a las que acudieron). El porcentaje de Rx solicitadas, prácticamente en tres de cada cuatro revisiones fue, además, excesivo para lo que recogen las normativas. La explicación de porqué se solicitaron menos controles microbiológicos que radiológicos se debe a que el 25% de los casos fueron diagnosticados por criterios clínicos, y como es lógico, en ellos el seguimiento no se basó en la bacteriología. De esta manera, si sólo consideramos los casos que presentaron muestras respiratorias positivas, el índice bacteriológico (IB) asciende hasta 0.80, lo que satisface con creces las exigencias de la normativa SEPAR, se sitúa claramente por encima del 0.68 global, y supera el índice Radiológico (IRX) de 0.74 que corresponde a este subgrupo de pacientes. Sin embargo, los casos de diagnóstico clínico no justifican el elevado número de controles

radiológicos solicitados, como lo demuestra que su IRX fuese de sólo 0.67, similar al IRX de 0.74 que presentó el grupo de pacientes diagnosticados microbiológicamente, en los que se suponía que la base del seguimiento no debía ser la radiología. En principio no parece haber otros motivos para este exceso de Rx, salvo la no observación de la normativa vigente y una sobrevaloración de la importancia de la radiología de tórax en el seguimiento de los pacientes con TB pulmonar. Sí se practicó una Rx a la mayoría de pacientes que finalizaron el tratamiento; en total, al 82% de los casos o bien se les solicitó un control de tórax al finalizar el mismo (68%), o habían normalizado la Rx en algún control previo a su finalización (14%).

Existieron diferencias importantes en función del tipo de consulta que controlaba el tratamiento. Entre los casos con muestras respiratorias positivas, la CTB basó el control del seguimiento en la bacteriología, que se practicó en la casi totalidad de los controles a los que acudieron los pacientes (IB=0.89), aunque también se abusó de la radiología, que se solicitó en un porcentaje muy similar de situaciones (IRX=0.81). Por el contrario, si bien en la CNM el IRX de 0.44 fue casi la mitad del encontrado en la CTB, el IB aún menor, de 0.39, indica que el control evolutivo no se efectuó en base a la bacteriología, como sería deseable. En este caso, las diferentes características de los pacientes que componían los dos tipos de consulta no parece que tengan aquí ninguna influencia sobre estos resultados.

Un dato interesante es conocer la toxicidad presente en nuestro trabajo. Esta toxicidad, que afectó a 18 pacientes, es decir, al 6% del total de la serie, supuso el 55% de las modificaciones realizadas al tratamiento inicial. Este porcentaje de toxicidad es similar al encontrado en otros trabajos que utilizan regímenes que no contienen estreptomicina (S); el 4% según la American Thoracic Society (ATS),⁹ y en torno al 5% según el Centers for Disease Control (CDC).¹⁴⁹ Al 97% de los pacientes tratados se les prescribió esquemas de 6 ó 9 meses que no incluían S ni drogas de segunda línea, por lo que los efectos secundarios no fueron

atribuibles a la utilización de fármacos no habituales, que se suelen asociar con más efectos adversos.

Comparando nuestros resultados con otras series, el ensayo 21 de la USPHS⁶¹ con tratamientos estándar de 6 y 9 meses presentó un 7% de efectos secundarios que obligaron a suspender el mismo durante más de dos semanas (aunque no se dice en cuantos de éstos se hizo definitivo). El British Medical Research Council ha realizado varios ensayos para comprobar la eficacia de distintos tratamientos, en los que además se determinaron los efectos secundarios; en Singapur,¹⁸⁷ sobre 310 pacientes tratados durante 6 meses, en el 4% de los casos fue necesario suspender H, rifampicina (R) o pirazinamida (Z). En el de Hong Kong¹¹⁴ sobre 627 pacientes, también con regímenes de 6 meses, los cambios de tratamiento en los que estuvieron implicadas H, Z, o R fue del 5%. En ensayos multicéntricos de la British Thoracic Association (BTA),¹² en los que se comparaban regímenes de 6 y 9 meses, el 4% de pacientes precisaron modificaciones del tratamiento por toxicidad, siendo más frecuentes entre aquellos con regímenes que contenían Z. En nuestro país existen diferencias entre las distintas series cuando valoramos los casos en que la toxicidad obligó a realizar modificaciones en el tratamiento. Los porcentajes oscilan entre el 2% en la serie de Prieto sobre 445 casos de TB tratados en un hospital general,¹⁵⁹ el 3% en el trabajo de Vidal en Barcelona sobre 569 pacientes evaluables,²⁰⁸ el 4% de la serie de Málaga sobre 138 casos,⁹⁸ el 6% de García de Palacio en 108 casos de TB pleuro-pulmonar,⁹⁷ o el 9% de Mar Morales sobre 376 pacientes tratados en La Fe,¹³⁷ aunque en este caso no se indica el porcentaje de pacientes en el que fue necesario modificar el régimen. En todos estos trabajos se utilizaron regímenes de 6 ó 9 meses que no incluían S ni otras drogas de segunda línea. Puesto que todos los trabajos a que hemos hecho referencia, al igual que el nuestro, utilizan esquemas estándar a base de H, R, y Z (etambutol en algunos casos), las diferencias que puedan existir, podrían estar relacio-

nadas con la mayor o menor presencia de factores predisponentes a la aparición de efectos adversos. Así, las hepatopatías subyacentes, insuficiencia renal, tratamientos con idantoínas o alcoholismo aumentan la susceptibilidad de padecer toxicidad hepática; la existencia de patología digestiva hace más probable la intolerancia gastrointestinal, etc. Sin embargo, puesto que en nuestro trabajo no se ha investigado la existencia de patología previa (salvo alcoholismo como factor de riesgo) que favoreciese la aparición de efectos secundarios, ignoramos si este factor estuvo presente y en cuanto pudo contribuir a la toxicidad. También puede haber influido la consideración de toxicidad, es decir, si se contemplan sólo los casos en que se suspende tratamiento, en que se realizan modificaciones, o se incluyen también efectos secundarios menores y leves.

Entre los factores relacionados con la toxicidad, existe acuerdo en que la utilización de S, así como de fármacos de segunda línea aumenta ostensiblemente la toxicidad.⁹ Otros autores no han encontrado diferencias significativas entre los efectos secundarios que ocurren entre pacientes tratados con regímenes de 6 y 9 meses, como en el ensayo 21 de la USPHS,⁶¹ en otros, como el de la BTA,¹² los pacientes con regímenes de 6 meses tenían más toxicidad que aquellos con tratamientos de 9 meses, debido a la utilización de Z. Vidal,²⁰⁷ en su estudio sobre hepatotoxicidad del tratamiento antituberculoso, no encontró diferencias entre la toxicidad ocurrida entre ambos grupos, ni aun considerando los casos graves, si bien este trabajo se limita a la toxicidad hepática, por lo que quizás no sea extrapolable al resto de efectos indeseables. Este mismo autor, en otro estudio de 637 casos,²⁰⁸ encuentra que los pacientes sometidos a regímenes de 6 meses tienen más efectos secundarios debidos a la medicación que aquellos a los que se prescribe uno de 9 meses. El hecho de que en nuestro trabajo la duración del tratamiento no haya mostrado significación estadística creemos que radica en que la

mayoría de regímenes de 9 meses contenían también Z, al ser prescritos para pacientes VIH+, y por tanto fueron similares en composición a los de 6 meses.

En cuanto a la influencia de la infección VIH en la tasa de toxicidad, actualmente se considera que los pacientes con esta coenfermedad tienen mayor predisposición para desarrollar efectos secundarios a la medicación que los VIH-, aportándose porcentajes de toxicidad que oscilan entre el 18 y 25% de los casos.^{106, 156, 165, 189} En nuestro estudio, los pacientes VIH+ tuvieron más toxicidad que los VIH-, pero sin que las diferencias llegasen a ser significativas [$p=0,06$; OR=2,4 (0,82-7,20)]. Creemos que esta falta de significación se debe a que los pacientes VIH+ no completaron el tratamiento en un porcentaje muy superior a los VIH-, al ser más frecuente en el primer grupo tanto el abandono como la pérdida, y por tanto, el periodo disponible para valorar la posible aparición de toxicidad fue menor.

La única variable asociada a modificaciones por toxicidad en nuestro estudio fue la existencia de diabetes mellitus, si bien esta patología por sí misma no fue la causa de modificación del tratamiento en ninguno de los 3 casos en que ocurrió (dos casos por hepatotoxicidad y uno por gota). El que la diabetes aparezca como variable predictiva de modificación del régimen por toxicidad, pensamos que se debe a que esta enfermedad podría actuar como marcador de otras patologías que no se han tenido en cuenta en este estudio, ya que en dos pacientes no se había consignado ningún otro factor de riesgo, y el tercero sufría etilismo crónico.

La toxicidad más frecuente fue la hepática, que supuso el 50% de todos los efectos adversos que se produjeron, y afectó al 3% del total de pacientes. Esta cifra fue similar al 2% de modificaciones por hepatotoxicidad aportado por Vidal²⁰⁷ en un estudio prospectivo sobre 1235 pacientes con TB en los que se valoró este tipo de efecto adverso, y se enmarca entre el 1% y el 4% observado en otras series.^{12, 116, 129, 186} A pesar de que se suele considerar a H co-

mo la droga más frecuentemente implicada en este tipo de toxicidad,^{149, 207} en nuestro caso Z tuvo una relevancia similar (3 casos cada una de ellas), y es destacable que en ningún caso se identificara R como responsable de afectación hepática. En 3 situaciones no se identificó el fármaco o fármacos responsables ya que no se realizó investigación al respecto, en dos de ellos porque resultaron fatales, y el tercero, porque debido a la gravedad del cuadro fue tratado con un régimen no hepatotóxico sin intentar reintroducción de ningún fármaco.

Las modificaciones por toxicidad hepática se realizaron una media de 51 días tras el inicio del tratamiento, y en las dos terceras partes de los casos (6/9), dicha toxicidad se presentó dentro del primer mes y medio. Este resultado coincide con la mayoría de autores que encuentran que la toxicidad hepática, en especial las formas graves que obligan a modificaciones del régimen, son más frecuentes en los primeros meses del tratamiento.^{103, 207, 216} La situación VIH no supuso diferencias en cuanto al momento de aparición de este tipo de reacciones adversas, con una media de 55 días para los VIH+ y 49 para los VIH- ($p=NS$).

En nuestra serie hubo dos fallecimientos por hepatitis aguda fulminante, que en principio se han puesto en relación con la medicación antituberculosa, lo que supone el 0,6% del total de casos. Si bien este resultado se encuentra bastante por encima de lo encontrado en otros trabajos, donde esta mortalidad se sitúa por debajo del 0,1%,^{101, 207} en nuestro caso no podemos excluir por completo que alguna de las muertes se debieran a otra causa, por ejemplo infecciosa, ya que no se realizó determinación de serología a virus hepáticos, que en muchas ocasiones se superponen a una TB en tratamiento y producen un cuadro indistinguible de la hepatitis por drogas. Esto podría haber sucedido en la paciente con infección VIH. Por otro lado, ignoramos si existía hepatopatía subyacente, que como es sabido aumenta el riesgo de mortalidad en estos casos;¹⁰⁴ además, un paciente tenía más de 70 años, siendo la edad avanzada otro factor asociado a mayor mortalidad en los casos de hepatitis tóxicas. Lo que

sin duda pudo ser determinante en ambos casos fue que los pacientes continuaron tomando la medicación durante varios días después de que apareciesen los síntomas. Según la literatura, la no suspensión inmediata del fármaco en estos casos es el principal factor de riesgo reconocido para que una hepatitis por fármacos progrese a una necrosis hepatocelular masiva y resulte fatal.^{129, 216}

En cuanto al resto de efectos secundarios detectados en nuestra serie, cada uno de ellos (gastrointestinales, articulares e hipersensibilidad) suponen sólo el 1% sobre el total de casos. El motivo de su baja frecuencia, sobre todo si se compara con la toxicidad hepática, posiblemente se deba a que muchos de estos efectos secundarios, al no ser graves y haberse resuelto con medidas accesorias sin necesidad de suspender el fármaco o prolongar en exceso la duración del tratamiento, no han sido recogidas en este apartado. En todo caso, el porcentaje de cada uno de estos efectos secundarios encontrados en distintos trabajos es similar al nuestro, en torno al 1-2%.^{61, 114, 187} La aparición de esta toxicidad también fue temprana, con una media de 21 días para la toxicidad gastrointestinal, 41 para la articular y 16 para las reacciones de hipersensibilidad. No se detectaron efectos adversos oculares por etambutol, probablemente porque en los pacientes iniciales no se prolongó más de 2 meses. No hubo casos de toxicidad neurológica ni renal, lo cual es lógico, ya que en ningún caso se utilizó S en el esquema inicial.

7.- CONCLUSIONES.

- 1) De forma global, los resultados del tratamiento en nuestro trabajo se resumen en un 75% de resultados satisfactorios, un 17% de resultados potencialmente insatisfactorios, y un 7% de fallecimientos. Consideramos que tratándose de regímenes autoadministrados, estos son unos buenos resultados, y si bien aún no alcanzan los objetivos marcados por la OMS para el año 2000, se encuentran entre los mejores aportados para nuestro país, lo que se refleja en unas tasas de incidencia (31,3/100.000) de las más bajas del territorio.

- 2) El análisis detallado de los resultados nos indica que existen básicamente dos grupos de pacientes en nuestra área. Por un lado, una mayoría de pacientes que no son toxicómanos, indigentes ni están infectados por el VIH; en este grupo, los resultados se ajustan bien a las expectativas de la OMS, y el programa de control aplicado es válido. Por otro, existe un colectivo cuyos componentes presentan factores que se han correlacionado con un resultado insatisfactorio, representados por el binomio ADVP / VIH+, que presentaron unos pésimos resultados, y sobre los que se precisarían actuaciones especiales que intentase mejorar la efectividad del tratamiento.

- 3) La mayor parte de los resultados potencialmente insatisfactorios en nuestro estudio se produjeron por una mala adherencia al tratamiento (80%), y en estos casos el factor que unánimemente se asoció a estos resultados fue la adicción a drogas por vía parenteral. En nuestra opinión, el elevado porcentaje de pacientes de la serie que presentaron este factor de riesgo (20%) ha sido decisivo en el 17% de resultados potencialmente insatisfactorios obtenidos. En este colectivo, en el que el tratamiento autoadministrado se muestra claramente insuficiente, se precificaría de otros sistemas de control basados fundamentalmente en

la supervisión del tratamiento, de los que no hemos podido disponer en nuestro trabajo al carecer de la infraestructura y los medios necesarios.

- 4) La mortalidad detectada es aún elevada en relación a la encontrada en otros países desarrollados, probablemente debido al elevado número de pacientes infectados por el VIH existente en nuestra área, factor este que se ha mostrado como uno de los más íntimamente relacionado con el resultado de muerte. Se podría intentar disminuir la mortalidad actuando sobre aquella relacionada con la TB, que se asoció a localizaciones diseminadas de la enfermedad, con una detección y tratamiento más precoz de los casos; sin embargo, el éxitus no relacionado con TB al asociarse a enfermedades debilitantes crónicas (neoplasias, insuficiencia renal, edad avanzada) deja escaso margen de modificación.
- 5) La monitorización del seguimiento fue adecuada y se ajustó a la normativa vigente. El 98% de los controles se centralizaron a nivel hospitalario, y el 93% se efectuaron de forma ambulatoria. El 94% de los pacientes tuvieron 3 ó más controles a lo largo del tratamiento, y el índice de revisiones medio fue superior a 0.59. En cuanto a la bacteriología, ésta se solicitó en el 80% de los controles a los que acudieron los pacientes que presentaron muestras respiratorias positivas, y entre los casos con localización pulmonar, se solicitó control radiológico en el 72% de las revisiones.
- 6) El control del tratamiento se efectuó o bien en la consulta monográfica de TB (CTB) o bien en consultas no monográficas de TB (CNM). Debido a las diferentes características de los pacientes que eran controlados en cada una de ellas, con gran predominio de factores que se han asociado a un resultado potencialmente insatisfactorio entre los casos con-

trolados en CNM, consideramos que no se puede evaluar la influencia que el tipo de consulta que controló el tratamiento ha tenido en los resultados del tratamiento.

- 7) El 11% de pacientes sufrieron alguna modificación en el régimen inicialmente establecido, siendo la adicción a drogas por vía parenteral la variable que mejor predijo este acontecimiento. La principal causa de modificación fue la toxicidad, que se detectó en el 6% de los pacientes de la serie, y la droga implicada con mayor frecuencia fue la pirazinamida, en 9 casos. La toxicidad más frecuente fue la hepática, con la mitad de casos, lo que supone el 3% del total de la serie, que en la mayoría de los pacientes se manifestó en el primer mes y medio tras el inicio de la quimioterapia.

- 8) La única variable predictora de modificaciones por toxicidad fue la diabetes mellitus, sin que sepamos con claridad los motivos de esta asociación. Por el contrario, fue independiente de la duración del régimen, debido a que tanto los de 6 como los de 9 meses contenían pirazinamida, y tampoco se correlacionó con el factor VIH, aunque en este caso

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Aburto M, Salinas C, España P, et al. Incidencia de la Tuberculosis y consumo de fármacos antituberculosos en la Comunidad Autónoma del País Vasco. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 1994;30 (supl 1):91.
2. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. Lancet 1995;345:607-610.
3. Addington WW. Patient compliance: The most serious remaining problem in the control of Tuberculosis in the United States. Chest 1979;76(supl.):741-743.
4. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. Initial therapy for Tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993;42:RR/7.
5. Alcaide J, Altet MN, Taberén JL, et al. Epidemiología de la Tuberculosis en Cataluña: 1982-1989. Med Clin (Barc) 1990;95:529-534.
6. Alcaide J, Altet N, Pascual J, et al. Resultados de una unidad de tratamiento observado directamente (TOD) de tuberculosos no colaboradores. XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 1996;32 (supl 2):32.
7. Allen S, Batungwanayo J, Kerlikowske K, et al. Two-year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV-infected and uninfected urban Rwandan women. Am Rev Respir Dis 1992;146:1439-1444.
8. American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986;134:355-363.

9. American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-1374.
10. American Thoracic Society. Control of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:336-342.
11. American Thoracic Society. Control of Tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1623-1633.
12. Angel JH. Studies in short-course chemotherapy for tuberculosis. BTA short-course chemotherapy studies. *Chest* 1981;80:722-724.
13. Annas GJ. Control of Tuberculosis- The law and the public's health. *N Engl J Med* 1993;328:585-588.
14. Aoki M, Ohmori M. Recent stagnation in tuberculosis decrease in Japan. Tuberculosis Surveillance Research Unit of the IUATLD, volume 3. The Hague: KNCV, 1991:1-15.
15. Aranda A, Guerra JL, Núñez M, et al. Revisión del manejo de la enfermedad Tuberculosa en el Área de Salud de Vigo-Meixoeiro durante el año 1991. *Arch Bronconeumol* 1993;29 (supl 1):31.
16. Area de trabajo "Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)". Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Estado de la infección y la enfermedad tuberculosa en España. Resultado de las encuestas desarrolladas por el área TIR. Año 1995.
17. Ausina V, García M, Luquin M et al. Estudio de las resistencias bacterianas primarias e iniciales en enfermos tuberculosos en un hospital general durante 1983-1987. *Enf Inf Microbiol Clin* 1990;8:274-277.
18. Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad. *Med Clin (Barc)* 1996;106:15-18.

19. Ausina V, Riutort N, Viñado B, et al. Prospective study of drug resistant tuberculosis in Spanish urban population including patients at risk for HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:105-110.
20. Bailey WC. Controversies in pulmonary medicine: All patients should receive directly observed therapy in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1075-1076.
21. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:1644-1650.
22. Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990. *Ann Intern Med* 1993;119:400-410.
23. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: History of an idea. *Lancet* 1995;345:1545-1548.
24. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium Tuberculosis* infections: factors in transmission to staff and HIV infected patients. *JAMA* 1992;268:1280-1286.
25. Becker MH. Theoretical models of adherence and strategies for improving adherence. En: Shumaker SA, Schron EB, Ockene JK, et al. Eds. *The handbook of health behaviour change*. New York: Springer, 1990; 5-43.
26. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculosis meningitis in patients with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668-672.
27. Blackwell B. Drug therapy: patient compliance. *N Engl J Med* 1973;289:249-252.
28. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, et al. Nation-wide survey of drug-resistant Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994;271:665-671.
29. Bloch AB, Simone PM, McCray E, et al. Preventing multidrug-resistant tuberculosis. *JAMA* 1996;275:487-489.

30. Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer. *Science* 1992;257:1055-1064.
31. Braun MM, Badi N, Ryder RW, et al. A retrospective cohort study of the risk of Tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:501-504.
32. Braun MM, Cote TR, Robkin CS. Trends in death with Tuberculosis during the AIDS era. *JAMA* 1993;269:2865-2868.
33. 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.
34. Bulla A. Worldwide review of officially reported Tuberculosis morbidity and mortality (1967-1971-1977). *Bull Int Union Tuberc* 1981;56:111-117.
35. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, et al. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis. Epidemiology and the effect on the outcome of treatment. *Chest* 1997;111:1168-1173.
36. Burman WJ, Dalton CB, Cohn DL, et al. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs. Self-administered therapy for treatment of Tuberculosis. *Chest* 1997;112:63-70.
37. Burwen DR, Bloch AB, Griffin LD, et al. National trends in the concurrence of Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:1281-1286.
38. Caminero JA, Díaz F, Pavón JM, et al. Medidas de control de la Tuberculosis adoptadas en Gran Canaria en el periodo 1988-1992. Valoración de su eficacia. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 1994;30 (supl 1):92-93.

39. Caminero JA. Medidas básicas para el control de la tuberculosis en una comunidad. *Med Clin (Barc)* 1994;102:67-73.
40. Caminero JA, Rodríguez de Castro F, Carrillo T, et al. Importancia de los grupos etarios como parámetro epidemiológico de enfermedad tuberculosa. *Med Clin (Barc)* 1991;96:156-157.
41. Caminero JA, González A, Rodríguez de Castro F, et al. Epidemiología de las resistencias bacilares en la isla de Gran Canaria. *Arch Bronconeumol* 1991;27:17-22.
42. Caminero JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, et al. Epidemiología de la enfermedad tuberculosa en la isla de Gran Canaria. *Med Clin (Barc)* 1991;97:8-13.
43. Caminero JA. Situación actual de la Tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994;30:371-374.
44. Caminero JA, Pavón JM, Rodríguez de Castro F, et al. Evaluation of a directly observed six month fully intermittent regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax* 1996;51:1130-1133.
45. Caminero JA. Proyecto de un programa nacional de control de la tuberculosis para España. *Med Clin (Barc)* 1998;110:25-31.
46. Campos F, Muñoz F, Vargas A, et al. Características de la Tuberculosis en pacientes con coinfección VIH. VII Reunión del Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). La Coruña, Octubre 1994.
47. Campos F, Muñoz F, Umbría S, et al. Resultados en el tratamiento de 371 casos de TB pulmonar y extrapulmonar. Utilidad de una consulta monográfica. *Arch Bronconeumol* 1996;32 (supl. 2) 31.

48. Cantwel MF, Snider DE, Cauthen GM, et al. Epidemiology of Tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994;272:535-539.
49. Cayla JA, Galdós-Tanguis H, Jansa JM, et al. La tuberculosis en Barcelona. Informe 1992. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Barcelona. Instituto Municipal de la Salud. Ayuntamiento de Barcelona, Septiembre 1993.
50. Centers for Disease Control. Tuberculosis morbidity- United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42:696-704.
51. Centers for Disease Control: Reported Tuberculosis in the United States, 1995. Public Health Service Publication. Washington, DC, CDC, 1996.
52. Centers for Disease Control: A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38:269-272.
53. Centers for Disease Control: Nosocomial transmission of multidrug-resistant Tuberculosis among HIV infected persons- Florida and New York, 1988-91. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40:585-591.
54. Centers for Disease Control: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41:1-19.
55. Centers for Disease Control: Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system- New York, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41:507.
56. Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo K, et al. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995;274:945-951.
57. Chemtob D, Weiler-Ravell D, Slater PE, et al. Completion of tuberculosis treatment in Israel, 1990-92. *Tubercle Lung Dis* 1996;77 (supl 2):73-74.

-
58. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, et al. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991;4:1288-1295.
59. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al. 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.
60. Collaborative Group for the Study of Tuberculosis in Spain. Epidemiological trends of Tuberculosis in Spain from 1988 to 1992. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:522-528.
61. 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.
62. Cotte L, Fougerat F, Trepo C. Nosocomial transmission of multidrug-resistant Tuberculosis between AIDS patients. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:397-398.
63. Coulon P, Zellweger JP. Outcome of patients treated for pulmonary tuberculosis in Vaud county. *Tubercle Lung Dis* 1995;76 (supl 2):79-80.
64. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 1990;150:1509-1510.
65. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, et al. How often is medication taken as prescribed?. A novel assessment technique. *JAMA* 1989;261:3273-3277.
66. Cross FS, Long MW, Banner, et al. Rifampin-isoniazid therapy of alcoholic and non alcoholic Tuberculosis patients in a US Public Health Service cooperative trial. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:349-353.
67. Cruz AG, Gulbaran Z, Enarson DA. Cohort evaluation of treatment results. *Tubercle Lung Dis* 1995;76 (supl 2):80.

68. Cullinan P, Meredith SK. Deaths in adults with notified pulmonary tuberculosis 1983-5. *Thorax* 1991;46:247-350.
69. Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al. An outbreak of Tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:231-235.
70. Davis CE, Carpenter JL, McAllister CK, et al. Tuberculosis. Cause of death in antibiotic era. *Chest* 1985;88:726-729.
71. De March P. Situación actual de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991;97:463-472.
72. De March P, Ausina V, Casal M, et al. Estado actual de las resistencias a *Mycobacterium Tuberculosis* en España. VI Reunión del Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). León, Octubre 1993.
73. De March P. Perspectivas futuras en el control de la Tuberculosis y SIDA. *Arch Bronconeumol* 1992;28:102-107.
74. De March 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.
75. De March P. Tuberculosis y SIDA. Situación en España. Perspectivas. *Rev Clin Esp* 1990;186:365-368.
76. De March P. La transmisión de la resistencia al *Mycobacterium Tuberculosis* en los infectados por el VIH. La llamada tercera epidemia del VIH. *Med Clin (Barc)* 1994;102:98-100.
77. Dolin PJ, Raviglioni MC, Kochi A. Global Tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull WHO* 1994;72:213-220.

78. Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, et al. Multidrug-resistant Tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992;117:257-259.
79. Dudley DL. Why patients don't take pills?. *Chest* 1979;76(supl.):744-749.
80. Earnest M, Sbarbaro JA. Tuberculosis: Adherence to regimens and directly observed therapy. En Ron WN, Garay S: *Tuberculosis*. New York, Little, Brown, 1995, pg. 927-934.
81. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant Tuberculosis among hospitalised patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1514-1521.
82. Ellis ME, Webb AK. Causas de fallecimiento en los pacientes hospitalizados por tuberculosis pulmonar. *Lancet (Ed. Esp.)* 1983;3:83-85.
83. Enarson DA, Murray JF. Global epidemiology of Tuberculosis. En Ron WN, Garay S: *Tuberculosis*. New York, Little, Brown, 1995, pg. 57-75.
84. Farer LS. The current status of Tuberculosis control efforts. *Am Rev Respir Dis* 1986;134 (supl):402-407.
85. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1377-1378.
86. Finch RG, Cope JR. Unsuspected tuberculosis in general hospitals. *Lancet* 1973;30:1496-1499.
87. Flora GS, Modilevsky T, Antoniskis D, et al. Undiagnosed tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1990;98:1056-1059.
88. Franco J, Inchaurreaga I, Plaza P, et al. Tratamiento de la tuberculosis en asistencia especializada. *Arch Bronconeumol* 1997;33 (supl 1):33.
89. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, et al. Tuberculosis in New York City: turning the tide. *N Engl J Med* 1995;333:229-233.

90. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Méndez A, et al. The emergence of drug-resistant Tuberculosis in New York city. *N Engl J Med* 1993;328:521-526.
91. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York city. History, implementation, results and challenges. *Clin Chest Med* 1997;18:135-148.
92. Galdós-Tanguis H, Cayla JA, Jansa JM, et al. La Tuberculosis en Barcelona. Informe 1995. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Barcelona. Instituto Municipal de la Salud. Ayuntamiento de Barcelona, 1996.
93. Galdós-Tanguis H, Cayla JA, Jansa JM, et al. La Tuberculosis en Barcelona. Informe 1996. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Barcelona. Instituto Municipal de la Salud. Ayuntamiento de Barcelona, 1997.
94. Gallego M, Ruiz Manzano J, Haro M, et al. Estudio controlado del tratamiento de la tuberculosis con un esquema de 6 meses en combinación fija. *Arch Bronconeumol* 1994;30 (supl. 1):88.
95. García JI, Sánchez I, Palomero A, et al. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en un hospital monográfico. Evolución desde 1948 a 1986. *Rev Clin Esp* 1990;187:115-120.
96. García-Alcalde ML, Pascual T, Gutiérrez del Río C, et al. Tuberculosis en pacientes con infección por VIH. Experiencia de 9 años en un hospital general. *Arch Bronconeumol* 1994;30 (supl. 1):89-90.
97. García del Palacio JI, López Encuentra A, Fernández Sánchez-Alarcos JM, et al. Tuberculosis pulmonar y pleural diagnosticadas y tratadas en una unidad neumológica de un Hospital general. Análisis de eficiencia. *Arch Bronconeumol* 1984;20:38-46.
98. García Ordóñez MA, Colmenero JD, Valencia A, et al. Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España. *Med Clin (Barc)* 1998;110:51-55.

99. García-Rodríguez JF, De Juan J, Vázquez J. ¿Cuántos casos de Tuberculosis no son declarados?. *Med Clin (Barc)* 1994;103:490-493.
100. García-Rodríguez JF, Vázquez J, De Juan J, et al. Epidemiología de la tuberculosis en El Ferrol. *Med Clin (Barc)* 1995;104:365-368.
101. Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al. Isoniazid-associated hepatitis: report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:357-365.
102. Garros J, Iturriaga A, García E. Estudio de 1096 casos de tuberculosis pulmonar en Vizcaya. Años 1982-1987. *Arch Bronconeumol* 1990;26:199-203.
103. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982;23:56-74.
104. Girling DJ. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1978;59:13-32.
105. Grange JM, Yates MD. Re-emergence of Tuberculosis. *Br Med J* 1993;306:931-932.
106. Grosset JH. Treatment of tuberculosis in HIV infection. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:378-383.
107. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992;98:24-31.
108. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de NEUMOSUR. Características epidemiológicas de la enfermedad tuberculosa en el ámbito de la Sociedad de Neumólogos del Sur (NEUMOSUR). *NEUMOSUR* 1995;7 (2):115-127.
109. Grupo de Trabajo en Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Epidemiología de la Tuberculosis en España. Resultados de las encuestas realizadas por el Grupo TIR en 1988. *Arch Bronconeumol* 1991;27:202-209.

110. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-1349.
111. Harries AD. Tuberculosis and Human Immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990;335:387-390.
112. Harries AD, Mbewe LN, Salaniponi FM, et al. Tuberculosis programme changes and treatment outcomes in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis in Blantyre, Malawi. *Lancet* 1996;347:807-809.
113. Herrera D, Cano R, Godoy EF, et al. Multidrug-resistant outbreak on an HIV ward. Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:330-333.
114. Hong-Kong Chest Service / British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1618-1622.
115. Hong-Kong Chest Service / British Medical Research Council. Five-years follow-up of a controlled trial of five 6-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-1342.
116. Hong-Kong Tuberculosis Treatment Services / British Medical Research Council. Adverse reactions to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in Hong-Kong. *Tubercle* 1976;57:81-95.
117. Hotchkiss RL. Directly observed treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:135.
118. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly observed treatment of Tuberculosis: we can't afford not to try it. *N Engl J Med* 1993;328:576-578.

119. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of Tuberculosis in the United Kingdom. Code of Practice 1994. *Thorax* 1994;49:1193-1200.
120. Kennedy N, Billington O, Mackay A, et al. Re-emergence of Tuberculosis. *Br Med J* 1993;306:514.
121. Kent JH. The epidemiology of multidrug-resistant Tuberculosis in the United States. *Med Clin North Am* 1993;77:1391-1409.
122. Kocabas A, Burgut R, Kibaroglu E, et al. Fate of smear positive pulmonary tuberculosis patients in Turkey. *Tubercle Lung Dis* 1995;76 (supl 2):79.
123. Kochi A. The global Tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organisation. *Tubercle* 1991;72:1-6.
124. Labarga P, Perucha M, Jiménez E, 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.
125. Lobo CA, Pérez E. Tratamiento de la tuberculosis: cumplimiento, abandono y tratamientos supervisados. *Arch Bronconeumol* 1997;33:588-590.
126. Lombardero E, Escobar MJ. Cumplimiento del tratamiento y curación de enfermos tuberculosos. *Arch Bronconeumol* 1997;33 (supl.1):32.
127. Long MW, Snider De, Farer LS. Six month rifampin-isoniazid (RIF-INH) therapy of pulmonary Tuberculosis: preliminary report of a USPHS cooperative trial. *Am Rev Respir Dis* 1979;119(part 2):405.
128. Long R, Scalcini M, Manfreda J et al. Impact on Human Immunodeficiency Virus type 1 on Tuberculosis in rural Haiti. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:69-73.
129. Martínez ML, Vidal R, Esteban R, et al. Toxicidad hepática grave por drogas antituberculosas. Revisión de 19 casos. *Arch Bronconeumol* 1985;21:105-108.

-
130. McAdam JM, Brickner PW, Scharer LL, et al. The spectrum of Tuberculosis in a New York City men's shelter clinic. *Chest* 1990;97:798-805.
131. McCray E, Weinbaum CM, Braden CR, et al. The epidemiology of Tuberculosis in the United States. *Clin Chest Med* 1997;18:99-113.
132. McDonald RJ, Memon AM, Reichman LB. Successful supervised ambulatory management of Tuberculosis treatment failures. *Ann Intern Med* 1982;96:297-302.
133. McKenna MT, McCray EM, Onorato MI. The epidemiology of Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *N Engl J Med* 1995;332:1071-1076.
134. Menéndez R, Cremades MJ. Tuberculosis multirresistente en España: ¿amenaza o realidad?. *Arch Bronconeumol* 1998;34:229-231.
135. Miret P, Pina JM. La prueba de la tuberculina en los vacunados con BCG. *Arch Bronconeumol* 1998;34:421-424.
136. Monno L, Carbonara S, Costa D, et al. Emergence of drug-resistant *Mycobacterium Tuberculosis* in HIV infected patients. *Lancet* 1991;337:852.
137. Morales MM, Llopis A, Ballester ML. Estudio epidemiológico de la enfermedad tuberculosa en el Hospital La Fe de Valencia. *Enf Inf Microbiol Clin* 1994;12:71-78.
138. Moreno V, Valencia E, Laguna F, et al. Tuberculosis multirresistente en pacientes con SIDA. Torremolinos: VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1996.
139. Moulding TS. The case for routine supervision of Tuberculosis treatment with the medication monitor. *Chest* 1979;79:377-378.
140. Moulding TS, Onstad GD, Sbarbaro JA. Supervision of outpatient drug therapy with the medication monitor. *Ann Intern Med* 1970;73:559-564.

141. Muhlhauser I, Richter B, Kraut D, et al. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on asthma. *Am J Intern Med* 1991;230:157-164.
142. Murray JF, J Burns Amberson Lecture. The White Plague: Down and out or up and coming?. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1788-1795.
143. Mushlin AI, Appel FA. Diagnosing potential noncompliance. Physicians' ability in a behavioural dimension of medical care. *Arch Intern Med* 1977;137:318-321.
144. Narain JP, Raviglioni MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:311-321.
145. 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.
146. Navarro V, Guix J, Bernacer B, et al. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio prospectivo de 215 pacientes. *Rev Clin Esp* 1993;192:315-320.
147. Nisar M, Narula M, Beeching N, et al. HIV related Tuberculosis in England and Wales. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:200-202.
148. Nolan CM. Beyond directly observed therapy for Tuberculosis. *Chest* 1997;111:1151-1153.
149. O'Brien RJ. Present chemotherapy of Tuberculosis. *Semin Respir Infect* 1989;4(3):216-224.
150. Ormerod LP. Chemotherapy and management of Tuberculosis in the United Kingdom: recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1990;45:403-408.

151. Pablos-Méndez 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.
152. Pablos-Méndez A, Knirsch CA, Barr RG, et al. Nonadherence in Tuberculosis treatment: Predictors and consequences in New York City. *Am J Med* 1997;102:164-170.
153. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant Tuberculosis: a risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992;117:191-196.
154. Peña JM, Ortega A. Estudio transversal multihospitalario de Tuberculosis y resistencias en Madrid (Octubre de 1993- Abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996;106:1-6.
155. Pérez Fernández JA, Navarro R, Gómez MD. Resistencias iniciales a los principales fármacos antituberculosos en pacientes con infección VIH y tuberculosis pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1993;29:93.
156. Perriens J, Colebunders RL, Karahunga C, et al. Increased mortality and Tuberculosis treatment failure rate among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-seropositive compared to HIV-seronegative patients with pulmonary Tuberculosis treated with standard chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:750-755.
157. Pozsik CJ. Compliance with Tuberculosis therapy. *Med Clin North Am* 1993;77:1289-1301.
158. Preston DF, Miller FL. The tuberculous outpatient's detection from therapy. *Am J Med Sci* 1964;247:55-58
159. Prieto S, Guillén V, García-Ruiz F et al. Enfermedad tuberculosa en un hospital general. A propósito de 445 casos. *Enf Inf Microbiol Clin* 1990;8:263-269.

160. Querol M, Gonzalez L, Asencio I, et al. Situación de la tuberculosis en el área 23 del Servicio Valenciano de Salud. *Arch Bronconeumol* 1993;29 (supl 1):31-32.
161. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of Tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-226.
162. Raviglione MC, Dye C, Schmidt S, et al. Assessment of world-wide tuberculosis control. *Lancet* 1997;350:624-629.
163. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, et al. Secular trends of Tuberculosis in Western Europe. *Bull WHO*. 1993;71:297-306.
164. Raviglione MC, Sudre P, Esteves K, et al. Tuberculosis -Western Europe, 1974-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1993;42:628-631.
165. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: Clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull WHO* 1992;70:515-526.
166. Registro Nacional de SIDA. Situación a 31 de Diciembre de 1993. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro Nacional de Epidemiología. Informe trimestral N. 4/93. Madrid 1994.
167. Reichman LB. Compliance in developed nations. *Tubercle* 1987;68(supl.):25-29.
168. Reichman LB. Fear, embarrassment, and relief: the tuberculosis epidemic and Public Health. *Am J Public Health* 1993;83:639-641.
169. Reichman LB. The U-shaped curve of concern. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:741-742.
170. Rey R, Ausina V, Casal M, 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.
171. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, et al. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest* 1991;100:678-681.

172. Rieder HL. Misbehaviour of a dying epidemic: a call for less speculation and better surveillance. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:181-183.
173. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, et al. Tuberculosis in the United states. *JAMA* 1989;262:385-389.
174. Rivero A, Sánchez MA, Márquez M, et al. Tuberculosis multirresistente en pacientes con SIDA: descripción de un brote en un Hospital de tercer nivel de Andalucía. Torremolinos: VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1996.
175. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med* 1979;139:627-628.
176. Salgueiro M, Zamarrón C, Alvarez-Calderón P, et al. Estudio epidemiológico de la tuberculosis en el área sanitaria de Santiago de Compostela durante los años 1989, 1990 y 1991. *Ann Med Intern* 1993;10:427-432.
177. Salinas C, España P, Pérez J, et al. La Tuberculosis en la comarca interior (Bizkaia): epidemiología y evaluación de un programa de control. *Arch Bronconeumol* 1993;29:30.
178. Samper S, Martín C, Pinedo A, et al. Transmission between HIV-infected patients of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. *AIDS* 1997;11:1237-1242.
179. Sbarbaro JA. Public health aspects of Tuberculosis: supervision of therapy. *Clin Chest Med* 1980;1:253-263.
180. Sbarbaro JA. Controversies in pulmonary medicine. All patients should receive directly observed therapy in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1075-1076.
181. Sbarbaro JA. Compliance: inducements and enforcements. *Chest* 1979;76:750-756.

182. Schieffelbein CW, Snider DE. Tuberculosis control among homeless population. *Arch Intern Med* 1988;148:1843-1846.
183. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, et al. High risk of active Tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504-509.
184. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA et al. A prospective study of the risk of Tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-550.
185. Sesma P, Díaz-Miguez MD, Deben M, et al. Estudio clínico-epidemiológico de la tuberculosis en el área de Ferrol (1990-1991). *Enf Inf Microbiol Clin* 1994;12:443-448.
186. Singapore Tuberculosis Service / British Medical Research Council. Clinical trial of six-months and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:579-585.
187. Singapore Tuberculosis Service / British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazide, 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.
188. Singapore Tuberculosis Service / British Medical Research Council. Five-years follow up of a clinical trial of three 6-months regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1147-1150.
189. Small PM, Schechter GF, Goodman PC et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:289-294.

-
190. Snider D, Long M, Ziersky M, et al. Studies in short-course chemotherapy for tuberculosis. Preliminary results of six-month regimens studied in the United States and in Poland. *Chest* 1981;80:727-729.
191. Snider DE, Roper WL. The new Tuberculosis. *N Engl J Med* 1992;326:703-705.
192. Stead WW, Lofgren JP, Warren E, et al. Tuberculosis as an epidemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N Engl J Med* 1985;312:1483-1487.
193. Steele DJ, Jackson TC, Gutmann MC. Have you been taking your pills?. The adherence-monitoring sequence in the medical interview. *J Fam Pract* 1990;30:294-299.
194. Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, et al. Is this patient taking the treatment as prescribed. *JAMA* 1993;269:2779-2781.
195. Stewart M. The validity of an interview to assess a patient's drug taking. *Am J Prev Med* 1987;3:95-100.
196. Styblo K. The potential impact on AIDS on the Tuberculosis situation in developed and developing countries. *Bull Un Int Tuberc Enf Resp* 1988;63:25-28.
197. Styblo K. La eliminación de la Tuberculosis en Holanda. *Bol Un Int Tuberc Enf Resp*. 1990;65:54-61.
198. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag. 1984.
199. Sudre P, Ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull WHO* 1992;70:149-159.
200. Sumarjoto E. When Tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1311-1320.
201. Tala E. Five years trend of tuberculosis. IUATLD Europe region and WHO study. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(supl. A):254.

-
- 202.** U.S. Congress, Office of technology Assessment. The continuing challenge of tuberculosis, OTA-H-574 (Washington DC: U.S. Government Printing Office, September 1993).
- 203.** U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis control among homeless populations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:257-260.
- 204.** Valway SE, Richard SB, Kovakovich J, et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a New York State Prison, 1991. *Am J Epidemiol* 1994;140:113-122.
- 205.** Van Deutekom H, Warris-Versteegen AA, Krijnen P, et al. The HIV epidemic and its effects on the tuberculosis situation in the Netherlands. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:159-162.
- 206.** Veen J, Raviglione M, Rieder HL, et al. Standardised tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Respir J* (en prensa).
- 207.** Vidal R, De Gracia X, Gallego B, et al. Hepatotoxicidad del tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1991;97:481-485.
- 208.** Vidal R, De Gracia J, Ruiz J, et al. 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.
- 209.** Vidal R, Rey R, Espinar A, et al. Normativas SEPAR. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996;32:463-474.
- 210.** Wardman AG, Knox AJ, Muers MF, et al. Profiles of non-compliance with antituberculous therapy. *Br J Dis Chest* 1988;82:285-289.
- 211.** Weis SE. Universal directly observed therapy. A treatment strategy for Tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997;18:155-163.

-
- 212.**Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in Tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-1184.
- 213.**Werhane MJ, Snukst-Torbeck G, Schraufnagel DE. The Tuberculosis clinic. *Chest* 1989;96:815-818.
- 214.**Westaway MS, Conradie PW, Remmers L. Supervised outpatient treatment of Tuberculosis: evaluation of a South African rural programme. *Tubercle* 1991;72:140-144.
- 215.**Wilkinson D. High compliance Tuberculosis treatment programme in a rural community. *Lancet* 1994;343:647-648.
- 216.**Willis C, Maddrey MD. Isoniazid induced liver disease. *Semin Liver Dis* 1981;1(2):129-133.
- 217.**World Health Organisation. WHO Tuberculosis programme: framework for effective tuberculosis control. Geneva, Switzerland: WHO 1994;WHO/TB/94.179.
- 218.**World Health Organisation, Tuberculosis programme. Tuberculosis notification update: December 1993. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1994. Publication WHO/ TB/ 94.175.
- 219.**World Health Organisation. Tuberculosis notification update. July 1992. WHO/TB 1992. P 169.
- 220.**World Health Organisation WHO/GTP. Global tuberculosis control. WHO report 1997. Geneva, Switzerland. Publication WHO/ TB/ 97.225.
- 221.**Xie HJ, Enarson DA, Chao CW, et al. Deaths in tuberculosis patients in British Columbia, 1980-1984. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:77-82.

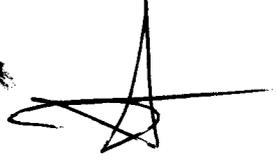
en
D. Francisco José Campos Rodríguez
Estudio de la efectividad de las me-
didas de control de la tuberculosis en
el área sur de Sevilla.
Sobretítulo con laude

17 Diciembre

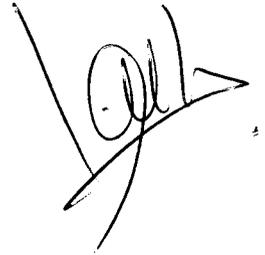
~~Justicia~~

Manuel Aguilar

99



B. Sánchez
B. Sánchez



F. Campos