

R. 17.827

0

T.D
M/144

FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN CANTABRIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 140 número 102 del libro
correspondiente. **15 NOV. 1989**

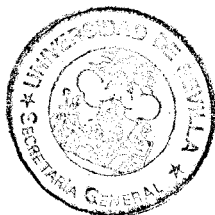
Sevilla,

El Jefe del Negociado de Tesis,

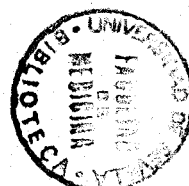
Flora Voffte

Autor: PEDRO MUÑOZ CACHO

Director: MIGUEL GILI MINER



1989





Universidad de Sevilla - Facultad de Medicina

Avda. Sánchez Pizjuán s/n
41009 - SEVILLA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
SOCIO - SANITARIAS

Teléf. 34-(9)54 - 38 08 67

D. MIGUEL GILI MINER, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE
CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

CERTIFICA

Que D. Pedro Muñoz Cacho, Licenciado en Medicina y Cirugía,
ha realizado bajo mi dirección y supervisión la Tesis
Doctoral titulada "Factores de riesgo de la enfermedad
tuberculosa en Cantabria".

Por lo que expido el siguiente certificado en Sevilla, a 30
de Octubre de 1989.

Vo. Bueno

El Director del Dpto.

Fdo.: Miguel Gili Miner



AGRADECIMIENTOS

Mi sincero agradecimiento a mis compañeros: Manuela Calzada, Luis Ruiz, Antonio Salido, Eduardo Valero y Agapito Villanueva, por el interés y cuidado con el que realizaron las entrevistas.

*A mis padres a mi hermana
y a Tory*

INDICE

RESUMEN	1
I INTRODUCCION	3
I.1. Importancia actual de la tuberculosis	3
I.2. Importancia de identificar los factores de riesgo	5
I.3. Factores de riesgo	8
I.3.1. Factores de riesgo exógenos	9
I.3.1.1. Geográficos	9
I.3.1.2. Demográficos	11
I.3.1.3. Socio-económicos	16
I.3.1.4. Otros factores de riesgo exógenos	26
I.3.1.4.1. Comunidades cerradas	26
I.3.1.4.2. Contactos con enfermos TBC	31
I.3.2. Factores de riesgo endógenos	34
I.3.2.1. Enfermedades	34
I.3.2.2. Fármacos	46
I.3.2.3. Cirugía	48
I.3.2.4. Factores genéticos	52
I.3.2.5. Hábitos tóxicos	58
I.3.2.6. Edad y sexo	61
I.4. Planteamiento del problema.	63
II. MATERIAL Y METODO.	65
II. 1. Diseño general del estudio	65
II.2. Sujetos	68
II.2.1. Casos	68
II.2.2. Testigos	71

II.3. Cuestionario	73
II.4. Entrevistadores y adiestramiento	84
II.5. Trabajo de campo	85
II.6. Análisis estadístico	87
II.6.1. Medida de la fuerza de la asociación	87
II.6.2. Test de significación	88
II.6.3. Intervalo de confianza	89
II.6.4. Análisis crudo	89
II.6.5. Análisis estratificado	93
II.6.6. Análisis de regresión logística	95
III.RESULTADOS	98
III.1. Datos relacionados con el diseño del estudio	98
III.2. Comparabilidad de las series de casos y testigos	99
III.2.1. Edad	100
III.2.2. Sexo	100
III.2.3. Lugar de residencia	100
III.3. Análisis crudo	100
III.3.1. Edad, sexo y lugar de residencia	100
III.3.2. Peso y talla	102
III.3.3. Estado civil, lugar de nacimiento, migraciones	103
III.3.4. Variables socio-económicas	104
III.3.5. Hábitos tóxicos	107
III.3.6. Antecedentes familiares y vacunación con BCG	108
III.3.7. Antecedentes médicos relevantes	108
III.3.8. Otras variables	111

III.4. Análisis estratificado	111
III.4.1. Controlando la variable sexo	111
III.4.2. Controlando la variable estatus S-E	113
III.5. Análisis de regresión logística	114
III.5.1. Variables incluidas en el modelo	114
III.5.2. Estimación del efecto de las variables	115
IV. DISCUSION	117
IV.1. Validez interna del estudio	117
IV.1.1. Definición de casos	118
IV.1.2. Representatividad	120
IV.1.3. Selección de testigos	120
IV.1.4. Obtención de los datos	122
IV.2. Factores geográficos	123
IV.3. Factores demográficos	125
IV.4. Factores socio-económicos	130
IV.5. Índice de Quetelet	133
IV.6. Hábitos tóxicos	136
IV.7. Vacunación con BCG	139
IV.8. Antecedentes médicos y fármacos	140
V. CONCLUSIONES	144
BIBLIOGRAFIA	146
TABLAS	169
FIGURAS	222
ANEXOS	234



RESUMEN

La tuberculosis (TBC) persiste como un importante problema de salud pública tanto en España como en el resto de los países industrializados. Sin embargo los diferentes estudios de evolución de la endemia tuberculosa en los que pueden encontrarse las diferentes comunidades hacen que los grupos de riesgo de padecer TBC tengan una importancia muy diferente en cada una de ellas. Por otra parte es necesario estudiar simultáneamente el mayor número de factores de riesgo debido a los posibles efectos de confusión e interacción que pueden existir entre ellos. El objetivo de la tesis es la identificación y cuantificación (106) de los factores de riesgo relevantes en Cantabria.

Se diseñó un estudio de casos y testigos por edad, sexo y lugar de residencia. El número muestral fue de 199 casos elegidos entre todos los declarados a la Dirección Regional de Sanidad de Cantabria en los años 1987-88, y 203 testigos de entre toda la población general de la región. Se utilizó un cuestionario que recogía información de cuarenta variables a través de una entrevista personal realizada por seis médicos. El trabajo de campo transcurrió entre los meses de enero y agosto de 1987. Para el análisis estadístico se practicó un análisis crudo, uno estratificado por sexo y nivel socioeconómico y otro de regresión logística.

Los resultados indican que el riesgo de TBC es mayor en: las edades jóvenes (20-29 años), en los varones, en los residentes en el medio urbano y en determinadas

áreas geográficas de Cantabria. Por otra parte la clase social se confirma como un importante factor de riesgo, así como el consumo excesivo de alcohol y los sujetos con un Índice de Masa Corporal bajo. Los portadores de anticuerpos contra el virus VIH-III se perfilan como un importante grupo de riesgo en el futuro. Por otra parte la vacunación con BCG no se mostró como un claro factor de protección, y no se encontró un mayor riesgo asociado al estado civil, migraciones, embarazo o puerperio, ingesta de corticoides, e insuficiencia renal crónica entre otros.

Estos datos indican que la endemia tuberculosa en Cantabria se encuentra en una fase de transición en la cual todavía un número importante de casos se deben a una reinfección exógena reciente, y se comienzan a identificar unos grupos de riesgo en muchos casos diferentes a los del resto de países desarrollados, persistiendo los factores socioeconómicos como importantes factores condicionantes de la actual situación en Cantabria.

I. INTRODUCCION

I. 1. IMPORTANCIA ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS

En Septiembre de 1981, la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional contra la tuberculosis, estimaron que "cada año unos 10 millones de personas aún desarrollan una tuberculosis y por lo menos 3 millones fallecen de esta enfermedad" (1). En base a estas estimaciones parece razonable afirmar que, al menos desde una perspectiva internacional, la tuberculosis (TBC) actualmente es un importante problema de salud. Aunque esta afirmación es válida sobre todo para los países en vías de desarrollo, también en los países desarrollados la TBC continúa siendo un problema relevante. Incluso en los países tecnológicamente desarrollados más avanzados la TBC y sus secuelas causan más muertes que todas las otras enfermedades de declaración obligatoria juntas (2). Además, en 1985, del cinco al diez por ciento de las personas que desarrollaron TBC, murieron de esta enfermedad en EUA (3).

En España la calidad de los indicadores disponibles ha mejorado sensiblemente en los últimos diez años, y aunque no nos permiten hacer un análisis comparativo muy riguroso con otras naciones, son válidas para establecer la posición relativa de nuestro país en el contexto europeo y en relación al resto de las naciones desarrolladas. Uno de los análisis más completo y profundo de la posición de España con respecto al resto de las naciones fue realizado en 1983 por el Comité de expertos en tubercu-

lisis de Cataluña (4), en él se concluye que el lugar que ocupa nuestro país en cuanto a los indicadores que clásicamente se utilizan para medir el nivel de salud de una población (mortalidad infantil, expectativa de vida, etc...) se corresponden con nuestra posición en el ranking de desarrollo económico, sin embargo en lo que se refiere a los indicadores de la endemia tuberculosa, estamos muy por debajo del lugar esperado para nuestro nivel económico, ya que estamos relegados a las últimas posiciones de Europa, nuestro riesgo anual de infección (RAI) es el más elevado de todos los países desarrollados, con un declive del RAI que nos aproxima al nivel de las naciones en desarrollo. Es decir nuestra situación es sorprendentemente peor de la esperada y cada año nos alejamos más del resto de los países desarrollados.

Aunque, desde la fecha en la que se hizo este análisis hasta ahora, se hayan producido algunas modificaciones en las posiciones relativas de las naciones, probablemente la posición de España sea muy similar, ya que la única modificación relevante que se ha producido en nuestro país, quizá sea el aumento del declive del RAI, que nos sitúa ya entre los países de declive medio (5).

En Cantabria la situación no difiere de modo apreciable de la media nacional. La tasa de incidencia en España era de 26 casos por cien mil habitantes en 1984 (6), en Cantabria la tasa era de 23 casos por cien mil habitantes en 1986, tasas bastante similares. En lo que se refiere al RAI, un parámetro más fiable para establecer comparaciones, en Barcelona en 1982 (5) de 0,3 %, en el país Vasco en 1985 era de 0,2% (7), y en Cantabria en 1985 de 0,3% (8), es decir no existen diferencias importantes con respecto a estas dos regiones de las que se dispone de datos fiables para establecer comparaciones.

Como resumen podemos decir que, utilizando los indicadores que han demostrado ser más representativos y fiables para caracterizar el problema de la tuberculosis, es decir el RAI y su declive (9), la situación en España, y en Cantabria, es peor de la que le corresponde a su nivel socio-económico, y nuestro declive del RAI aunque ha

mejorado, no es el que caracteriza a los países desarrollados.

Las previsiones para el futuro indican que la endemia persistirá en el siglo XXI aún en las naciones más desarrolladas. Basado en las tendencias actuales de morbilidad Farer L.S (10), ha hecho una de las predicciones más objetivas de la tuberculosis en EUA cuando afirma: "Si definimos la erradicación como 100 casos por año, entonces la erradicación de la tuberculosis puede ser lograda en el 2.123; si exigimos conseguir una cifra próxima a cero, la erradicación se conseguirá mucho tiempo más tarde". Por lo tanto la TBC, aún siendo una enfermedad erradicable, no será posible su erradicación en un futuro inmediato. Además de esta presencia de la TBC en todas las naciones en el próximo siglo, otro de los aspectos que ilustran la importancia de esta enfermedad es que, en su lucha y eventual erradicación, es indispensable que colaboren todas las naciones, es decir la solución del problema tiene necesariamente una dimensión internacional. En este sentido Stefan Grzybowski (11) afirma: " La tuberculosis no puede ser erradicada en un país aisladamente. La tuberculosis es un problema mundial y debe ser resuelta con un programa mundial igual que fue en el caso de la viruela".

I. 2. IMPORTANCIA DE IDENTIFICAR LOS FACTORES DE RIESGO

El peso de los factores de riesgo en la epidemiología de la TBC en una comunidad, es totalmente distinto dependiendo de que esta se encuentre en una fase epidémica o endémica. La fase epidémica, tal como aconteció en los países desarrollados en el siglo pasado (12) o actualmente en grandes zonas Asia, Africa y America del Sur, se caracteriza por la ausencia de grupos de alto riesgo, tasa de incidencia elevadas en adultos jóvenes y la mayor parte de los enfermos son debidos a una infección reciente. La fase endémica, en la que se encuentran los países desarrollados, sin embargo, emergen grupos de alto riesgo, las tasas más altas ocurren en edades avanzadas y se deben a una infección antigua (11). Aunque esta división dicotómica de la evolución de la TBC en la comunidad es artificial, ya que representa los dos extremos de

un *continuum*, es un marco conceptual válido para alertar de la importancia creciente que tendrán los grupos de riesgo en nuestro país.

Además de esta presencia de los grupos de riesgo, como condicionantes de la epidemiología actual de la TBC en las naciones desarrolladas, otro aspecto que debemos considerar es que, dentro de un mismo país, las diferencias en el riesgo entre algunos grupos pueden ser extraordinariamente grandes. La tasa de incidencia en Canadá era, en 1976, de 16 por cien mil habitantes, una de las mejores situaciones a nivel internacional, sin embargo la población nativa, indios y esquimales, tenían tasas que superaban a muchos países subdesarrollados, llegando a 266 por cien mil en los esquimales (2). Este es un ejemplo que indica, hasta que punto puede variar el riesgo en una comunidad, y también de la gran importancia que puede adquirir para ciertos grupos de población.

Aunque la importancia práctica de identificar los factores de riesgo es muy amplia, vamos a comentar dos de las facetas principales: la importancia en salud pública y en la indicación de la quimioprofilaxis con isomiacida.

En salud pública, el desconocimiento de los grupos de riesgo en una comunidad es uno de los factores que impiden el adecuado control de la TBC (13), una prueba de ello es que la Canadian Lung Association en su quinto congreso incluye en primer lugar entre las directrices para futuras investigaciones: "Tiene especial interés la identificación y caracterización de los grupos de alto riesgo..."(14). Desde el punto de vista de la administración de los servicios de salud también tiene importancia el conocimiento de los grupos de riesgo, ya que si se aspira a ser equitativo en la prestación de servicios, es preciso conocer estos grupos, para dar a cada uno según sus necesidades. Además, como recalca René Dubos, "La tuberculosis es una enfermedad no sólo del paciente individual, sino también de la comunidad" (15), por lo tanto estos grupos son un peligro para la sociedad y un objetivo para los planificadores de salud que intentan protegerla.

Otro aspecto de interés de salud pública, cuando los recursos son escasos y es preciso optimizarlos, es el aumento en la eficiencia al orientar estos recursos hacia las poblaciones, no sólo más necesitadas, sino también más productivas al detectarse más casos con los mismos recursos. Este hecho hace que muchas, si no todas, las actividades de screening cuyo uso está desaconsejado en la población general, tengan una clara justificación en determinados grupos (16, 17, 18), algunas de estas actividades como el test de la tuberculina, la radiografía de tórax o la bacteriología de esputo, aisladamente o combinadas, han demostrado una alta rentabilidad en ciertos grupos como: reclusos, ancianos residentes en asilos, albergues para personas sin hogar, internados en instituciones mentales, etc... (19, 20). La utilización práctica no se limita a estos sectores de población bien definidos y fácilmente identificables. Si se consiguiera identificar y dar un peso a todos los factores relevantes de riesgo, se podría construir un modelo matemático para dividir a la población, y poder predecir que personas enfermarán, así sólo someteríamos a exámenes a estos individuos. Este sistema ha sido propuesto por Waaler H. (21) y ha comenzado un estudio piloto en Oslo y algunos otros municipios de Noruega, la fase final consiste en crear un fichero de toda la población de Noruega y, utilizando esta función discriminante, seleccionar automáticamente a los sujetos, y enviarles una carta invitándolos a ser examinados.

En cuanto a la indicación de quimioprofilaxis con isoniacida, la cuantificación del riesgo de enfermar es decisiva, ya que hay que contrapesarla con otros factores en un esquema, en algunos casos complejo. La American Thoracic Society afirmaba en 1986, refiriéndose a pacientes con: silicosis, diabetes mellitus, terapia prolongada con corticoides o inmunosupresores, leucemia, Hodgkin, SIDA, insuficiencia renal terminal y enfermedades que producen pérdida de peso rápida o desnutrición, "las personas de estos grupos son generalmente consideradas con riesgo aumentado de desarrollar tuberculosis, si están infectadas. En la mayoría de las veces el riesgo no ha sido bien cuantificado y probablemente varíe de persona a persona." (22). Por lo tanto actualmente existe cierta incerteza de la indicación de isoniacida en personas con

algún factor de riesgo adicional debido a que, no basta con tener más riesgo del establecido como "normal", sino que este riesgo tiene que ser mayor que los riesgos derivados de tomar isoniacida. Esta incerteza, ha hecho a algunos investigadores probar la hipótesis de si realmente se obtienen beneficios, al indicar la quimioprofilaxis en algunos pacientes con factores de riesgo añadidos. Un buen ejemplo de estos estudios, cuyo objetivo era valorar los beneficios de la quimioprofilaxis en diabéticos, concluía: "Nosotros creemos que los beneficios de la quimioprofilaxis con isoniacida minimamente sobrepasan los riesgos en diabéticos tuberculin-positivos asintomáticos." (23). Es decir, la valoración rigurosa del riesgo de enfermar puede mostrar que la indicación no es tan clara como en principios parecía.

Más controvertida aún es la indicación a los tuberculin positivos con RX de tórax normal y menores de 35 años, en la cual, ante la escasez de datos precisos en la evaluación del riesgo de TBC (24), los resultados que disponemos en la actualidad son contradictorios (25,26) y una indicación que afecta a un gran número de personas, y que potencialmente es un arma muy importante para el control y erradicación de la TBC, aún hoy, continúa sin tener una respuesta totalmente satisfactoria.

Haciendo una recapitulación de todo lo expuesto en este apartado, podemos concluir que, los factores de riesgo, son un input imprescindible y muchas veces determinante, en el proceso de toma de decisión, tanto en los aspectos de salud pública como clínicos de la TBC.

I. 3. FACTORES DE RIESGO

El incremento del riesgo de padecer TBC se puede generar por dos mecanismos diferentes: aumentando el riesgo de infección o aumentando el riesgo de reactivación en los ya infectados. Esta división patogénica del riesgo es muy útil ya que, además de guardar un paralelismo con un concepto crítico en la dinámica de la TBC, es decir

la distinción entre tuberculosis infección y tuberculosis enfermedad (27, 28), tiene interés desde el punto de vista epidemiológico por que los factores relacionados con cada uno de ellos son completamente distintos (29,30).

Los factores que aumentan el riesgo de infección, son factores del medio ambiente, son por lo tanto exógenos al sujeto. Los factores que aumentan el riesgo de reactivación, tienen relación con las defensas del huésped, es decir son endógenos al propio individuo. En ocasiones es difícil establecer si un factor actúa por uno u otro mecanismo o por ambos simultáneamente en diversa proporción, por esto algunos de los factores enumerados en este apartado podían haber sido clasificados de forma distinta, esta es una desventaja de la clasificación, sin embargo dado que tiene una base clínica y epidemiológica, y es la utilizada por la mayoría de los autores (31,32) para describir el riesgo de enfermar, nosotros creemos que esta es la más oportuna, aunque otras pueden ser igualmente válidas.

Un tercer factor que puede intervenir en el mayor o menor riesgo de padecer TBC, es la virulencia de las distintas cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo este aspecto no será objeto de estudio en la presente tesis.

I. 3. 1. FACTORES DE RIESGO EXOGENOS

I.3.1.1. Geográficos

La distribución geográfica de la TBC es muy irregular. Las diferencias entre las naciones pueden ser muy amplias, un ejemplo extremo de esta gran variabilidad geográfica lo muestra la diferencia entre EUA y Filipinas en la que este último país tenía una tasa 20 veces superior (11). Dentro del continente europeo, en el que la mayor uniformidad entre los países podría sugerir unas tasas de incidencia más homogéneas, las diferencias, aunque no tan marcadas como en el caso anterior, son notables: Rumania poseía en 1971 una tasa 8 veces superior a la de Dinamarca (2).

Las diferencias geográficas también se han observado entre las distintas regiones de un mismo país, y muchas veces son tan grandes como las comentadas anteriormente al comparar las distintas naciones. En EUA los estados que presentan las tasas más altas son los de la costa Este y los que limitan con la frontera de Méjico (10), y las diferencias existentes entre algunos estados pueden superar las diez veces. Canadá también presenta marcadas diferencias entre sus doce provincias, con tasas que oscilan entre 1 y 18 por cien mil habitantes (33). En el continente europeo una de las naciones con estadísticas más fiables es el Reino Unido, también aquí existen importantes diferencias geográficas (34), entre las nueve regiones en las que se divide Inglaterra y País de Gales, la máxima oscilación estaba representada por Anglia con una tasa de 4,5 por cien mil habitantes y el Gran Londres con 28,1, una tasa seis veces superior.

Aunque en la mayoría de las naciones se observan estas importantes variaciones geográficas en la distribución de las tasas de incidencia de TBC, algunas naciones ofrecen un nivel más uniforme. Un ejemplo de estos últimos es Irlanda que presenta una diferencia máxima entre las ocho "áreas" sanitarias del país de 25 y 40 casos por cien mil habitantes, una diferencia de 1,6 veces (35). Con carácter casi excepcional se describen en la literatura países en los cuáles las diferencias geográficas prácticamente no existen, este es el caso de Noruega (36), donde las cinco "áreas administrativas de salud" de las que consta el país, no presentan diferencias apreciables, oscilando todas en cifras próximas a la media nacional 9,6.

A escala regional también se ha constatado diferencias, algunas tan acentuadas como las descritas anteriormente (37, 38, 39). Igualmente en las grandes ciudades las diferencias entre los distritos pueden ser de gran magnitud, en la ciudad de Nueva York algunos distritos tenían una tasa 14 veces superior (40). En nuestro país también se describen diferencias intensas, en Barcelona ciudad existen distritos que sufren tasas casi 10 veces superiores a otros (41).

También se ha observado unas tasas más elevadas en las zonas urbanas con respecto a las rurales. En 1981, las ciudades de EUA con más de medio millón de habitantes tenían una tasa de 24,8 por cien mil habitantes, mientras que las ciudades con menos de cien mil habitantes y las zonas rurales era de 8,8, había además un aumento de la tasa de incidencia al aumentar la población de la ciudad (10). Este gradiente también ha sido observado por otros autores que verifican en las ciudades de más de cien mil habitantes una tasa tres veces superior con respecto a las de menos de veinticinco mil (42).

Esta irregular distribución geográfica de la TBC depende de la influencia de otros factores. Los que han sido implicados con mayor frecuencia son: diferencias en el estatus socio-económico (2, 10, 34, 37, 40, 41, 42), residencia en dichas áreas de inmigrantes extranjeros (2, 33, 43, 44) y las diferencias raciales (2, 33, 34, 38). Otras explicaciones como factores profesionales (39) o recientemente la diferente prevalencia de enfermos con Sida o de portadores de anticuerpos anti VIH-III (45) también se han esgrimido para explicar ciertas situaciones puntuales.

Aunque los factores geográficos, como se ha comentado en el párrafo anterior, no constituyen un factor de riesgo *per se*, si no la expresión de otros factores subyacentes, sin embargo el conocimiento de la distribución espacial de la enfermedad es esencial para la correcta asignación y organización de los recursos de salud (10, 30), y ocasionan en ciertas situaciones graves problemas de gestión de recursos bien sea porque un pequeño número de casos aparecen dispersos en una extensa área geográfica, o porque muchos casos se producen en un área reducida, como ocurre con ciertos barrios en las grandes ciudades.

I.3.1.2. Demográficos

Las variables demográficas referidas en este apartado serán exclusivamente: estado civil, grado de actividad laboral y migración; algunas de las variables demográficas

clásicas, tales como edad y sexo, que a su vez son indiscutibles factores de riesgo de TBC, serán analizados en la sección I.3.2.6, otros como la profesión se discute dentro del apartado referente al estatus socio-económico en I.3.1.3.

Estado civil: el estado civil ha sido relacionado por varios autores con la incidencia de TBC, y existe concordancia en observar que los casados poseen tasas inferiores a los no casados. El autor que con más profundidad ha estudiado este aspecto de la TBC, quizá sea Horwitz O. (46), quién además incluye en el análisis la influencia de otras variables como: sexo, edad y residencia urbana o rural. En este estudio las diferencias entre los distintos estados civiles son más acusados en los hombres que en las mujeres. Así, con respecto a los casados que presentan la tasa más baja, los solteros y viudos tienen tasas dos veces superiores y los divorciados 4 veces más; en las mujeres siguen este mismo patrón aunque las diferencias son de menor magnitud. Además, considerando el grupo de no casados, la enfermedad tiende a ser en ellos más grave, es decir tiende a ser con más frecuencia cavitada, bilateral y bacilífera. Combinando todas las variables anteriormente descritas, sobresale un grupo de alto riesgo, cuyo perfil es: hombre divorciado de 40 años que vive en medio urbano. Para explicar estas diferencias tan marcadas, en los divorciados la tasa alcanza los 200 casos por cien mil, se han empleado argumentos tales como: mayor estrés emocional, conflictos psicológicos, elevada ingesta de alcohol y tabaco, escaso autocuidado o incorrecta alimentación.

Otros autores coinciden en observar en los casados las tasas más bajas y añaden que, más de la mitad de los casos de TBC viven solos (40), dato que ya había sido destacado anteriormente (47).

Actividad laboral: La población en edad activa desempleada es una variable que se reporta escasamente en los estudios epidemiológicos de la TBC, la importancia en las diferentes casuísticas es muy variable, oscilando el porcentaje de parados entre el 14 y 61% de los casos de TBC. En el estado de Nueva York de todos los casos de TBC, los parados constituían el 61%, y de éstos casi un tercio no ha tenido empleo

en los dos últimos años (42). En la ciudad de Nueva York, los parados suponían el 58%, de los cuales el 75% no trabajó en el último año y el 42% no lo hizo en los cinco años (40). Si embargo en Barcelona ciudad, los desempleados eran el 14% de los casos de TBC (41). No disponemos de tasas para poder comparar estas cifras tan dispares, por lo tanto no podemos saber si estas discrepancias están causadas por simples diferencias en la población de parados en las respectivas comunidades o si se debe a que algunos están sometidos además a otros riesgos adicionales. Esta última explicación, sin embargo tiene cierto apoyo, ya que en el estudio realizado en la ciudad de Nueva York, se reporta una alta prevalencia de hábitos tóxicos, 50% de todos los casos tenían historia de alcoholismo y 17% de adicción a las drogas intravenosas. También se ha observado una relación ecológica entre las zonas geográficas en las que más del 10% de la población activa está desempleada que se corresponden con las de mayor incidencia de TBC (37).

Emigrantes: con respecto a los emigrantes, estos son uno de los grupos de riesgo mejor estudiados y sobre los que se dispone de más datos. Obviamente, son los países más desarrollados sometidos a intensos movimientos migratorios desde naciones con altas tasas de incidencia de TBC, los que más han investigado el fenómeno. El país que inicialmente lo analizó fue el Reino Unido, también es el que lo ha estudiado de una forma periódica y continua hasta la actualidad (34,37,44,48,64) otros países como EUA (65-68), Canadá (69-71), Suiza (72), República Federal de Alemania (73), Francia (43-74), Holanda (75), Suecia (76), Australia (77), poseen datos referentes a la influencia de la migración en la epidemiología de sus respectivos países. La primera onda migratoria de la que tenemos constancia que influyó negativamente en la situación de la TBC del país receptor, fue el éxodo desde la República de Irlanda hacia los EUA en la década de 1850, que produjo un pico en la mortalidad por TBC (65).

La importancia del problema en los diferentes países es muy variable, dependiendo, fundamentalmente, del porcentaje de extranjeros que residen en cada país y de las

naciones de origen de los mismos. En Ontario, Canadá, en 1963 los extranjeros era el 48,1% de los casos declarados de TBC (78), en esta misma región en 1971 era el 49% (69), en Toronto durante el periodo 1977-78 los emigrantes sumaban el 38% de los casos (79). En Inglaterra y Gales este porcentaje era de 44% (64), sin embargo algunas regiones como Bradford, periodo 1980-82, ascendía al 73% (37). En Francia la situación es bastante semejante a la de los países anteriormente descritos, con un 40,5% de extranjeros entre los casos de TBC en 1985 (43).

Por último existen países como es el caso de España, en los que la contribución de la población inmigrada carece de relieve o incluso es prácticamente inexistente y rara vez se considera este aspecto en las descripciones epidemiológicas.

Para las naciones que soportan estos movimientos de población, los inmigrantes son uno de los grupos de riesgo más importantes (14), y el motivo de preocupación es que, en el futuro inmediato, este problema se incrementará, ya que la tendencia es hacia un aumento de la inmigración, fundamentalmente desde los países de alta incidencia de TBC (11). En algunas zonas de EUA, del total de inmigrantes, los procedentes de áreas de alta incidencia (sureste de Europa, Oeste de la India, etc...) ha aumentado del 18 al 50% (66), en otros países el porcentaje de inmigrantes procedentes de Asia aumentó anualmente un 10% en el periodo 1974-1983 (36).

Hasta tal punto los emigrantes condicionan la epidemiología de la TBC en ciertas zonas que pueden enlentecer el descenso en las tasas de una región con respecto al descenso observado en el resto del país (36), o en aquellas regiones donde una tendencia migratoria mantenida durante cierto tiempo cesa, las tasas de incidencia de TBC desciende de forma considerable (60).

Los conocimientos que hoy disponemos de la epidemiología de la TBC en emigrantes indican que:

- La morbilidad experimentada por los emigrantes en el país receptor es aproxi-

madamente de la misma magnitud que la observada en sus respectivos países de origen (69,70), así en los finlandeses emigrados al Canadá, las tasas de incidencia específicas por edades son muy similares a los finlandeses de Finlandia; es interesante destacar que el promedio de tiempo que estos emigrantes llevaban en Canadá era muy largo, aproximadamente 40 años (71). Como resultado las importantes diferencias observadas entre los emigrantes de las distintas nacionalidades guarda la misma proporción que las diferencias existentes entre las tasas de sus respectivas naciones de origen.

- El patrón clínico de la TBC en emigrantes es distinto al de los nativos del país receptor. Se concentra preferentemente en jóvenes menores de 45 años, a diferencia del país huésped que afecta a los grupos de edad avanzada. Existe una elevada proporción de tuberculosis ganglionar entre algunos grupos, en los asiáticos o portugueses el porcentaje de TBC ganglionar es de 21 y 10% respectivamente; aunque estas cifras son muy desiguales, son relativamente altas si se las compara con el 4% de la población nativa (69). Otros estudios también demuestran un incremento de la TBC ganglionar (mientras la TBC de otras localizaciones extrapulmonares disminuye), que era paralelo al aumento de la población asiática en ese mismo periodo (36). En relación a esto, se ha especulado que el descenso de las tasas de TBC que experimenta EUA, a expensas de la TBC pulmonar mientras que las formas extrapulmonares se mantienen en número, inexplicablemente constante, pueda ser debido al impacto de la inmigración (80,81).

- La enfermedad es más frecuente en los recién llegados, y las tasas de incidencia disminuyen al aumentar el tiempo de estancia (64). Además, es probable que la frecuencia con la que estos emigrantes visitan sus naciones de origen aumente el riesgo de adquirir la enfermedad (63).

- El problema de la TBC no se restringe al propio grupo de inmigrantes recién llegados, sino que también afecta a la población nacida en el país receptor de su mismo

origen étnico, con los que usualmente tiene más relación y a la que puede contagiar. Sin embargo, en este mismo sentido no ha podido demostrarse que los emigrantes sean un riesgo para la población nativa del país receptor (34).

Los trabajadores agrícolas temporales que se desplazan a otras naciones en determinadas épocas del año, suscitan una preocupación adicional a los países receptores, ya que se destinan unos recursos de salud muy limitados a una población de gran morbilidad, y es ineludible plantearse la forma de lograr un buen control de la TBC con estos recursos escasos (68, 82).

Para finalizar es importante subrayar que, a pesar de la abundante literatura existente, la problemática de los emigrantes se restringe a unas pocas naciones, las tecnológicamente más avanzadas, para alguno de los cuales pueden ser el grupo de riesgo más relevante. Sin embargo, para la inmensa mayoría de los países, que o bien no reciben emigrantes o estos proceden de naciones con una incidencia similar, los emigrantes no son un grupo de riesgo especial. Estas marcadas diferencias entre la población nacida en el país y la emigrada, no son sino un síntoma más de la desigualdad en la distribución de la TBC en el mundo, y justifica la consideración de la enfermedad como un problema mundial, ya que, no es un problema exclusivo de las naciones que padecen altas tasas, sino que todos pueden verse afectados mientras existan estas naciones de alta incidencia.

I.3.1.3. Socioeconómicos

Estos son uno de los factores que desde los tiempos más remotos se asocian con una mayor frecuencia de enfermedad, y aún actualmente es, para algunos autores, un elemento decisivo en la epidemiología de la TBC. La enfermedad fue atribuida a un incontable número de causas: herencia, clima insano, abortos, sarampión, sobre lactación, "predisposición", aire impuro, alimetros inadecuados, fiebre tifoidea, escarlatina, masturbación, depresión mental y desaliento, tierra húmeda y otras muchas más

(81), que fueron perdiendo crédito con el paso del tiempo. Sin embargo para los factores socioeconómicos (SE), bien genéricamente o bien alguno de sus componentes (profesión, ingresos económicos, condiciones de la vivienda, etc...) que serán analizados más adelante, se fueron acumulando pruebas objetivas de que, al menos en determinadas situaciones, estos influían en la epidemiología de la enfermedad.

El primer texto escrito conocido que describe la enfermedad, el Sanscrito entre el 1500 y 700 antes de Cristo, aunque curiosamente adelanta una fórmula para su tratamiento no muy diferente de la que se ha seguido hasta los tiempos modernos que precedieron a la era quimioterápica, consistente en: reposo, dieta y estancia en altitud elevada, sus autores no aventuraron ninguna teoría patogénica (83, 84, 85). Es difícil señalar a partir de que momento los factores socioeconómicos fueron implicados. Es probable que con el inicio de la revolución industrial en el siglo XVIII en Inglaterra se empezara a relacionar a estos con la onda epidémica de TBC que en esa época se inició en dicho país. Bishop P.J. (86) comenta varios autores que dejaron constancia de esta creencia, ya desde Richard Morton en su libro "Phthisiología" en 1689 y también en el primer número de la revista "Tuberculosis. The Journal of the National Association for the prevention of consumption and other forms of tuberculosis". London, Octubre, 1899.

Algunos autores piensan que los factores sociales debieron de influir ya desde las primeras civilizaciones humanas. Existe constancia de la presencia de TBC en el antiguo Egipto desde el inicio de la época de las primeras dinastías, aproximadamente 3000 años antes de Cristo (87). Incluso existe un caso descrito por Zimmerman M.R. (88), en el que se pudo confirmar histológicamente la enfermedad en un resto momificado del alto Egipto, fechado entre 1314-1085 años antes de Cristo. Los restos arqueológicos de las dos ciudades egipcias de esa época que conocemos, permiten saber cuáles eran las características de las ciudades en las que probablemente habitó, estas tenían varios niveles, las casas estaban apiñadas en calles estrechas y tortuosas; el autor de este trabajo afirma que: "... tal hacinamiento sin duda facilitaba

la transmisión de la tuberculosis en el antiguo Egipto, y la ausencia de separación de los individuos basada en una estratificación social hacía que los ricos estarían tan afectados por la infección como los pobres.". Zimmerman también sugiere que la enfermedad afectó inicialmente a la especie humana en los comienzos del periodo dinástico, una hipótesis muy atrayente basada en la ausencia de TBC en los restos predinásticos demostrada por otros autores (89), y propone que tal acontecimiento surgió de la evolución del *Mycobacterium bovis* al *Mycobacterium tuberculosis*, ya que fue en esta época cuando por primera vez se domesticaron los bóvidos. Por lo tanto, según este autor, la TBC humana surgió en el Valle del Nilo hace aproximadamente 5.000 años por evolución desde la tuberculosis bovina.

El estatus S.E. podemos considerarla como una variable compuesta, es decir está basada en dos o más variables, dichas variables se miden por separado y posteriormente se integran los resultados de las mediciones en una única variable, ahora ya una variable compuesta, aunque este es el procedimiento más correcto, algunos estudios utilizan sólo una de estas variables "simples" en representación del estatus S.E. Finalmente existen autores, algunos incluso recientes, que no hacen una medición objetiva del estatus S.E., sino que se basan en la apreciación personal del autor, sin que este defina previamente los criterios utilizados.

Los items que se han utilizado como indicadores del estatus S.E. han sido muy variados, entre ellos: la vivienda, la zona de residencia, los ingresos, la profesión, la actividad laboral, el nivel de educación, etc... .

Para evaluar la vivienda se han empleado como referencias: el valor económico de la casa (90), propiedad de la casa (37), equipamiento existente en el hogar, como: agua corriente, baño y retrete dentro del domicilio, nevera, lavaplatos, etc... (37,91,92), el grado de hacinamiento: hogares con más de 1,5 personas por habitación (37) o volumen por persona (64).

La zona de residencia se ha utilizado catalogando una área geográfica en distintas zonas que reúnen características comunes y clasificándolas posteriormente de las más pobres a las más lujosas, asumiendo que todos los individuos que viven en esa zona pertenecen a la misma clase social (37, 42).

El nivel de ingresos se ha medido cuantificando el volumen de los ingresos (42,64,90) o valorando el origen de los mismos, (es decir si procedían de fondos públicos para desempleados, pensionistas, ingresos obtenidos de un sueldo, etc...) (40).

Para la clasificación de las profesiones prácticamente todos los autores la han agrupado según el grado de especialización requerido para su desempeño, siguiendo esquemas más o menos complejos (40, 93,94).

En el nivel de educación se ha tenido en cuenta, bien la máxima titulación académica alcanzada o bien el número de años estudiados (42, 90).

Por lo tanto, de lo comentado anteriormente, se desprende que el estatus S.E es una variable cuya medida encierra cierta complejidad, ya que depende de un conjunto de factores y no siempre es posible disponer de información de todos ellos.

Además también existe cierta dificultad en la comparabilidad de los resultados de los distintos autores, debido a que muchas veces no se utilizan los mismos indicadores para el cálculo del estatus S.E.

Existe unanimidad en considerar que los factores S.E. jugaron un papel decisivo en el curso de la TBC sobre todo desde la revolución industrial hasta principios del presente siglo. Como prueba, no sólo de la importancia que en esta época, principios de siglo, tenía la enfermedad, sino también del consenso en reconocer el peso tan importante de los factores S.E en el rumbo de la TBC, citaremos que en el primer

número de las revistas *British Journal Tuberculosis* (1906) y *Canadian Medical Association Journal* (1911) se subrayaba esta influencia atribuida a los factores S.E con frases como: "La tuberculosis es un problema médico social, que debe ser estudiado considerando las relaciones del hombre con sus condiciones de vida sociales y económicas" (95), "la escasez económica, social y de condiciones higiénicas,... es un factor que interviene especialmente en la tuberculosis". (96).

Sin embargo los estudios realizados en las últimas décadas obtienen resultados muy variables, en cuanto a la importancia de dichos factores en la epidemiología de la TBC. Además de la heterogeneidad en la medida del nivel S.E, mencionada anteriormente, las grandes diferencias en los modos de vida de las sociedades en las que se han realizado los estudios, pueden explicar al menos en parte, las discrepancias en los resultados. Además otros factores estrechamente relacionados con el estatus S.E, tales como: nutrición, higiene laboral, facilidades de acceso a la asistencia médica, etc... (97), pueden actuar conjuntamente con los factores S.E en algunas sociedades y no en otras, contribuyendo también a la divergencia en los resultados.

Existe acuerdo en considerar que hay un umbral en el nivel S.E a partir del cual este ya no influye en el riesgo de TBC, parece que por debajo de este umbral una mínima disminución en las condiciones S.E aumentaría de forma exponencial el riesgo de TBC, mientras que por encima de dicho umbral una importante mejora del estatus S.E sólo disminuye de forma insignificante el riesgo de enfermar. Esta teoría argumentada por Waaler T. (98) y compartida por otros autores (97,99), tiene una confirmación basada en un estudio observacional, en el cual se cuantificó el estatus S.E a través de criterios objetivos, comprobando que la tasa de incidencia y el nivel S.E guardaban una relación exponencial, y se podía identificar un umbral en el nivel S.E a partir del cual una mejora de dicho nivel no suponía una disminución apreciable de las tasas de incidencia de enfermedad (42). Waaler T. también añade que las diferencias en la incidencia de TBC observadas entre los países pueden ser explicadas por factores S.E en un 70-80%, situación de los servicios de salud 10-20% y el resto

debido a otros factores como: factores genéticos, historia natural de la tuberculosis, clima, etc... .

Para valorar la influencia del estatus S.E en la TBC, analizaremos de forma separada los datos referentes a: infección, enfermedad y mortalidad tuberculosa.

Numerosos estudios documentan la asociación entre bajo estatus S.E y mayor incidencia de infección. Esta asociación se ha comparado en poblaciones muy diferentes: escolares (100), población adulta (101), población general (102), ciertas etnias (103), contactos de enfermos TBC (91), en una amplia gama de países, incluyendo los más desarrollados y dicha asociación ha permanecido hasta el momento actual. No todos los estudios encuentran una clara asociación, en algunos esta es tan débil que no alcanza el nivel de significación estadística (92,104,105). Uno de los estudios mejor diseñados realizado en contactos familiares de enfermos TBC (91), en el que se controló el efecto de cada una de las variables de forma independiente del resto, se pudo comprobar que el nivel de ingresos no era un factor relevante en la mayor prevalencia de infección, sin embargo el equipamiento de la vivienda, llamado genéricamente por los autores "modo de vida" si lo era para la transmisión de las infecciones; parece por tanto que dentro de los items incluidos en el estatus SE, existen algunos que pueden estar más relacionados con la infección TBC que otros.

En los estudios realizados en contactos familiares, los factores S.E ocupan el segundo lugar en importancia en la transmisión de la infección después del grado de severidad de la enfermedad en la fuente TBC (91), en los estudios realizados en la población general los factores S.E también ocupan el segundo lugar en importancia después del grupo étnico (102). Todo parece indicar que en la infección TBC dichos factores S.E juegan un papel de máxima importancia, y esta es una idea aceptada por la mayoría de los autores (28, 29, 30, 97, 106).

Más controvertida es la asociación entre nivel S.E y enfermedad TBC. Aunque esta

asociación está descrita en trabajos antiguos (107,108,109) y otros más recientes (34,37,41,42,80,110,111), actualmente no conocemos si estas diferencias se deben exclusivamente a la mayor prevalencia de infección en las clases bajas o si además el riesgo de enfermedad entre los ya infectados es diferente en las distintas clases sociales, este es uno de los aspectos que, sorprendentemente, continúa sin resolverse en la actualidad (29,112). Sin embargo la opinión más generalizada es que los factores S.E, no influyen, o al menos esta influencia es dudosa, en el riesgo de desarrollar la enfermedad una vez infectado (30, 97).

Aunque las tasas de mortalidad por tuberculosis han ido descendiendo constantemente, en Inglaterra y Gales (113) desde la década de 1850 y en Estados Unidos (114) desde finales del siglo diecinueve, este descenso no ha favorecido a todos los sectores de la sociedad por igual. La antigua observación de una mayor mortalidad por TBC en las clases más bajas (115) parece que sigue vigente. Además, como demuestran los datos de mortalidad de Inglaterra y Gales de 1970-72, el gradiente de mortalidad entre clases sociales se ha incrementado (93).

Las causas que se han argumentado para explicar esta relación inversa entre clase social y mortalidad por TBC, son una mayor incidencia de TBC en las clases bajas, una mayor letalidad en dichas clases, o una combinación de ambos factores. Varias razones pueden hacer que las clases bajas tengan más incidencia de TBC: malnutrición con disminución de la resistencia individual a la infección, hacinamiento en el hogar y en el trabajo que facilita la extensión de la enfermedad de una persona a otra, pobre nivel higiénico y no adhesión a las medidas preventivas (93). Las diferencias en la letalidad pueden deberse a: resistencia individual disminuida con mayor dificultad para recuperarse de la enfermedad, mayor incidencia en clases bajas de tabaquismo, bronquitis crónica y enfisema que incrementan el riesgo de morir al coincidir con la TBC, deficiente educación y deficiente información hace que se reconozca tardíamente la importancia de los síntomas, y por lo tanto la consulta médica se retrasa hasta estadios más avanzados, finalmente los enfermos con menor nivel educati-

vo cooperan menos durante el tratamiento (93). Estas dos últimas razones, retraso en el diagnóstico y no colaboración en la terapéutica, fueron las responsables del 40% de las muertes ocurridas en 1968 en Inglaterra y Gales (116).

En nuestro país, también se confirma esta asociación del estatus S.E con la mortalidad tuberculosa. En Barcelona ciudad la tasa de mortalidad para 1986 era de 2,26 por cien mil habitantes, mientras que en el distrito II, el socioeconómicamente más deprimido, fue de 5 por cien mil habitantes (117).

Profesión: Una faceta del estatus S.E que merece ser considerada a parte es la profesión. Diferentes profesiones pueden tener el mismo estatus S.E, y sin embargo padecer riesgos de TBC muy diferentes. En términos generales, son las profesiones que no requieren especialización, las que experimentan un riesgo mayor (93).

Aunque desde un punto de vista más próximo a la historia del arte y la literatura que propiamente científico, la tuberculosis llegó a ser en el siglo pasado una enfermedad romántica, afectando a gran número de poetas y artistas célebres: Chopin, Delacroix, Dostoevsky, Edgar Poe, Gauguin, Gorki, Kafka, Maupassant, Mérimé, Modigliani, Paganini, Schiller, Shelley, Tchekhov, etc... (83, 118), haciendo que la enfermedad o sus manifestaciones formaran parte del mundo de la literatura ("La montaña mágica" de T.Mann, "La larga jornada y entrada en la noche" de E. O'Neill), o la música ("la Bohemia", "la Traviata").

También desde un punto de vista histórico, la enfermedad condicionó la trayectoria profesional de algunos personajes famosos, como en el caso de Adolfo Hitler. Cuando se presentó en Salsburgo para ingresar en el ejército, fue rechazado como enfermo por causa de su antigua enfermedad pulmonar, y algunos sugieren que la TBC influyó en el funesto drama y desenlace de su vida (119).

Algunos autores han advertido un mayor riesgo en ciertos grupos profesionales

como: trabajadores de servicios personalizados (peluqueras, personal de hostelería, etc...) (94), o en trabajadores agrícolas eventuales (68), aunque dichas observaciones no han sido confirmadas posteriormente y es aconsejable considerarlas con cierta cautela, ya que en el primer caso la metodología es deficiente y en el segundo, la población estudiada no es representativa de la población general.

Sin ninguna duda las profesiones en las cuáles se ha estudiado con más profundidad su relación con la TBC son los mineros y el personal sanitario.

Mineros: Existen abundantes referencias en la literatura que demuestran una mayor incidencia de la enfermedad en mineros con respecto a la población general (39, 120-129). En algunos estudios se han descrito tasas de incidencia en mineros o antiguos mineros de 1.090 casos por cien mil habitantes año, comparado con 34 casos por cien mil en la población general de la misma área geográfica y en el mismo periodo de tiempo (39). Las causas que se han propuesto para explicar esta mayor incidencia son fundamentalmente: mayor prevalencia de infección debida a las deficientes condiciones de vida y laborales, y alta prevalencia de silicosis. La relación entre silicosis y TBC, será analizada en I.3.2.1. También se ha sugerido que una asistencia médica inferior a la estándar puede ser un factor que explique, en parte, estas diferencias. Otros autores encuentran tasas en mineros dos veces superiores a la población general de la misma área geográfica, aunque esta diferencia no podía ser explicada por la presencia de neumoconiosis ni diferencias en la edad (130); en este mismo estudio, los trabajadores de la industria cerámica también estaban sometidos a un riesgo dos veces mayor que la población general, y el autor sugiere que este incremento en el riesgo es extensivo a todos los trabajadores que están profesionalmente expuestos al polvo.

Como resumen podemos decir que los trabajadores de la industria minera están sometidos a un mayor riesgo de TBC, aunque este puede oscilar ampliamente, entre 2 y 32 veces el riesgo de la población general, dependiendo de la coexistencia de otros

factores.

Personal sanitario: El personal sanitario ha sido considerado un grupo de riesgo desde hace mucho tiempo. Los estudiantes de medicina (131-133), y enfermería (134-136), el personal de laboratorio (137-138), los médicos (139-141) y las enfermeras(142) son los colectivos de los que tenemos más datos . El riesgo de este personal ha ido disminuyendo progresivamente gracias a: disminución de los ingresos por TBC, posibilidad de esterilización de los enfermos con la quimioterapia y disminución de la estancia de los pacientes en el hospital. Aunque en casos puntuales se han descrito situaciones de alto riesgo para el personal sanitario, así algunos autores han calculado que un paciente hospitalizado con retraso en el diagnóstico y aislamiento expone, en promedio, a 35 trabajadores sanitarios (143); otros han descrito situaciones en las que un solo paciente con TBC no diagnosticada infectó al 45% de los médicos y estudiantes de medicina tuberculín negativos (144). Sin embargo los estudios más recientes indican con claridad que el personal sanitario no tiene más riesgo que la población general de padecer la enfermedad, parece confirmarse, por el contrario, que tanto el riesgo de infección como las tasas de incidencia de TBC son menores que las de la población general (141).

No todo el personal sanitario está sometido al mismo riesgo de contraer la enfermedad, en este sentido la British Thoracic Society (17), clasifica al staff del hospital en tres grupos: staff con riesgo "normal" (son los que habitualmente no están en contacto con pacientes TBC y los trabajadores de laboratorio y otros que manejan material no contaminado por el bacilo tuberculoso); staff de alto riesgo (personal en contacto regular con enfermos diagnosticados de TBC y personal de laboratorio que maneja material potencialmente tuberculoso); staff de los departamentos de obstetricia y pediatría. Este último grupo es considerado separadamente, debido a la trascendencia que en este grupo tiene el que un miembro del staff adquiera la enfermedad, y pueda transmitírsela a los pacientes, ya que están descritos brotes de TBC en unidades pediátricas, como resultado de la enfermedad en un miembro del staff (145). Parece razonable pensar que, según esta clasificación, la mayor parte del staff hospital-

ario estaría incluido en el primer grupo y por lo tanto, no sometido a un riesgo superior al de la población general, aunque en muchas ocasiones es difícil decidir quienes están sometidos sólo a un riesgo "normal" (146). En este sentido la ATS ha elaborado algunas normas útiles para valorar el riesgo al que están sometidos los distintos profesionales sanitarios (16).

Finalmente, como reseña histórica, algunos médicos eminentes padecieron TBC, quizá como consecuencia de este riesgo profesional, entre ellos: Bichat, Bayle, Laënnec, Ranke y Trudeau.

I.3.1.4. Otros factores de riesgo exógenos.

Además de los factores descritos en las secciones anteriores, muchos otros factores de riesgo exógenos se han relacionado con la incidencia de TBC, de ellos es obligado destacar fundamentalmente dos: individuos que viven en comunidades cerradas y los contactos familiares de pacientes con TBC.

I.3.1.4.1. Comunidades cerradas:

Las comunidades cerradas que suponen un mayor riesgo son: Las residencias para ancianos, las cárceles y los albergues para personas sin hogar. En otras instituciones cerradas como los colegios (147-149), residencias para deficientes mentales (150), etc..., también se ha descrito un mayor riesgo. Estos dos últimos colectivos tienen poca importancia en la actualidad, ya que las epidemias de TBC entre escolares, relativamente frecuentes hace algunas décadas, son raras en la actualidad, y los individuos ingresados en instituciones para deficientes suponen un número muy reducido de la población general.

Ancianos: Varios estudios han demostrado que las tasas de infección y enfermedad de los ancianos residentes en asilos son superiores a los que residen en los hogares de la comunidad. Algunos autores encuentran que los residentes en asilos pade-

cen tasas 4 veces más altas que los ancianos con edad superior a 65 años de la comunidad (151), de esta forma considerando los casos de TBC en los mayores de 65 años, el 20% son ancianos residentes en asilos, aunque estos sólo representan el 5% de los ancianos de estas edades. Las razones que se han argumentado para explicar esta elevada incidencia han sido: promedio de edad más alto en los residentes en asilos, mejor detección de la enfermedad, peor estatus de salud y transmisión de la infección dentro de las residencias. Esta última es, para algunos autores, la razón más importante, basándose en que: el 20,8% de los ancianos tuberculín negativos al ingreso en la residencia adquieren allí la infección; se han detectado brotes de TBC producidos por el mismo fagotipo; y varios ancianos desarrollaron formas de TBC primaria progresiva con afectación de campos medios e inferiores (152). Además de estos hechos que advierten del peligro de infección dentro de la institución, otras investigaciones han demostrado, de forma retrospectiva, una correlación entre la presencia de un caso de TBC y la conversión del Mantoux entre los ancianos y el staff (153). Por lo tanto la TBC en residencias de ancianos es una combinación de casos debidos a la reactivación de antiguas lesiones por disminución de las defensas y nuevas infecciones adquiridas en el asilo, esto hace que la enfermedad se la pueda considerar como endémica de estas instituciones y ocasionalmente epidémica (154-157).

Los ancianos residentes en asilos, como grupo de riesgo de TBC, tendrá cada vez más importancia en el futuro, debido al desplazamiento progresivo de la enfermedad hacia edades más tardías (ver I.3.2.5) y al aumento de la población de ancianos que habitarán en residencias.

Presos: De principio de siglo proceden las primeras observaciones que identifican en la población reclusa un riesgo adicional de padecer TBC (158,159), desde entonces múltiples estudios han reafirmado este dato, y aún actualmente continúa siendo un grupo de alto riesgo en todos los países, y se dedican medidas de prevención y control específicas (16,20,160). Los factores que concurren en esta población y que puede explicar esta mayor incidencia de TBC son el hacinamiento, el bajo nivel S.E,

la alta prevalencia de hábitos tóxicos y una atención médica insuficiente.

Las condiciones de hacinamiento, en las que un gran número de personas deben vivir por periodos prolongados de tiempo, existentes también en otras comunidades como tripulantes de navíos o campamentos militares, etc., favorecen la rápida extensión de la enfermedad en presencia de un caso bacilífero, debido al estrecho y prolongado contacto existente entre sus miembros.

El estatus S.E bajo al que mayoritariamente pertenece la población penitenciaria, y en el cuál es más frecuente la TBC, como se comentó en la sección I.3.1.3, es uno de los factores que generalmente se acepta como más importante. Algunos trabajos objetivan esta preponderancia de las clases S.E más bajas entre los presos, hallando que un 13% de este colectivo no tiene cualificación profesional, en comparación con el 2% de la población general de la misma área, y el 45% son desempleados (161).

La alta frecuencia de hábitos tóxicos de esta población se ha podido demostrar en varios estudios, Chevally B. et al (161) encuentran en Ginebra que aproximadamente el 30% de los reclusos consumen drogas intravenosas. En nuestro país Agüero R. et al (162) obtiene que el 26% ingiere más de 90 gr. de etanol por día y el 16% consume drogas por vía parenteral.

En relación al último punto, atención médica insuficiente, algunos autores como Stead W.W (168) piensan que la atención prestada al problema de la TBC en las prisiones es escasa, como lo demuestran algunas publicaciones dedicadas a los servicios de salud en dichas instituciones (164, 165). Por otra parte, en muchas instituciones penitenciarias existen obstáculos que dificultan la realización de las pruebas complementarias en caso de sospecha, muchas penitenciarías no tienen medios de diagnóstico propios, y ante las restricciones en enviar a los reclusos a un hospital de referencia, sólo se remiten aquellos en los que existe una clara sospecha de TBC. Además, aunque algunos organismos han recomendado pautas de screening periódicas en estas instituciones (16), para su ejecución se requiere la colaboración entre equi-

pos de Salud Pública y el personal médico de las instituciones, circunstancia que no siempre acontece en la práctica.

Otra característica que afecta negativamente a la situación de la TBC en las cárceles, es que las epidemias, aún tratándose de una enfermedad grave, puedan permanecer inadvertidas por muchos años. El largo periodo de incubación, uno o más años desde la infección inicial, y el constante "turnover" de la población reclusa, hacen que muchos casos se desarrollen fuera del centro penitenciario epidémico, pasando este brote desapercibido para los médicos que sirven en dicha institución (163).

Como en el caso de las residencias de ancianos, la situación es habitualmente endémica, aunque con tasas más elevadas que en la población general de edad comparable, y en determinadas circunstancias pueden adquirir proporciones epidémicas. En la literatura existen muchos estudios que describen y cuantifican el problema de la TBC en las cárceles (166,173), remitiéndonos a los más recientes, la situación varía entre: la situación epidémica descrita en Arkansas (163) con tasas de 670 casos por cien mil habitantes, una tasa 31 veces superior que en la población general, y cifras más moderadas como las descritas en Suiza (161) con tasas que oscilan entre 5-15 veces superiores, según las diferentes cárceles, Inglaterra (174) cifras 8 veces más, y el promedio de las cárceles de EUA con una incidencia 6,5 veces más alta que la población general (163). En España, según los datos disponibles, indican que la incidencia de la TBC en la población reclusa es mucho más alta que en el resto de la comunidad, en Cataluña la prevalencia en marzo de 1987 era de 1046 casos por cien mil habitantes (41), y en Cantabria la tasa de incidencia estimada en 1985 de 740 casos por cien mil habitantes, una tasa 32 veces mayor que el promedio para Cantabria (162).

La TBC en la población reclusa tiene interés desde una perspectiva de Salud Pública ya que, debido a las elevadas tasas que puede padecer este subgrupo, es una fuente muy importante de infección para el resto de la comunidad. En este sentido al-

gunos autores americanos piensan que la TBC en reclusos es un factor significativo en el mantenimiento de la infección en los sectores pobres y de raza negra, y un adecuado programa podría eliminar este riesgo con un beneficio global para toda la comunidad (175).

Desamparados: Finalmente, el tercer grupo de riesgo relevante dentro de las comunidades cerradas, son los albergues para personas sin hogar. Constituye una población creciente y afecta casi exclusivamente a las grandes ciudades, en las cuáles se hicieron los primeros estudios de esta población de riesgo (176,177).

En algunas ciudades este colectivo supone una parte considerable del número total de casos declarados. En Boston este colectivo, que se estimaba integrado por unas 6000 personas, suponía el 13% de los casos de TBC de la ciudad (178).

Como en las comunidades cerradas comentadas anteriormente, residencias de ancianos e instituciones penitenciarias, estos albergues son susceptibles de experimentar epidemias de TBC, en las que se pueden alcanzar tasas de incidencia de 2660 por cien mil habitantes mantenidas por periodos de más de cuatro años (179). Para algunos autores, los albergues para desamparados son las comunidades cerradas de más alto riesgo, con tasas 6 veces superiores a las de la población reclusa (179).

La enfermedad en estos pacientes tiene algunos rasgos característicos: son más frecuentes las formas cavitadas y se presenta en estadios avanzados con gran extensión pulmonar, con frecuencia está producida por gérmenes resistentes a una o varias drogas, además las tasas de mortalidad por TBC en esta población son mucho más elevadas que en la población general. Otra característica de estos pacientes es el abandono precoz de la terapéutica, en algunos casos sólo el 38% consiguen completar el tratamiento (179).

El hecho de que esta población sea un potencial reservorio de cepas resistentes a

los tuberculostáticos, les confiere una importancia especial, por el peligro que puede suponer para el resto de la comunidad. Existe confirmación de esta hipótesis desde hace varias décadas (180), incluso están descritas epidemias en albergues para vagabundos con cepas resistentes a la Isoniacida y Estreptomina (178,181). Sin embargo es difícil establecer la magnitud del problema de la resistencia en esta población, ya que no todos los autores encuentran estas cepas entre los vagabundos de algunas de las ciudades estudiadas (182). Más acuerdo existe en la observación reiterada de tasas de mortalidad por TBC más elevadas de lo esperado (176,182,183), en algunos casos se ha reportado que el promedio de sobrevivencia después del diagnóstico era tan sólo de 3 años.

Otro factor intrínseco de este grupo, y estrechamente relacionado con todo lo comentado anteriormente (formas graves y cavitadas, cepas resistentes, alta mortalidad y no complianza), es la resistencia sistemática a todas las intervenciones externas que ofrece este colectivo, la mayor parte de las ocasiones tan marcada que, como afirma Grzybowski S. et al. (184), "La característica de este grupo de población parece ser la de militar en contra de la aplicación de tratamiento preventivo y seguimiento seguro". Debido a esta característica falta de cooperación y esta tendencia a eludir las medidas para detectar la enfermedad, muchos programas preventivos han fracasado. Esto ha obligado a pensar en estrategias alternativas, de las habitualmente utilizadas en el screening (ofrecer vales de comida, etc...) algunas de las cuáles han logrado cierto éxito (179, 185) con una mejora en los porcentajes de participación. Otra estrategia que se ha aconsejado, ante el abandono de la terapéutica y las dificultades en el seguimiento ambulatorio, es prolongar la estancia hospitalaria.

I.3.1.4.2. Contactos con enfermos TBC

Este es otro de los grupos de riesgo clásicos. Fue reconocido como tal, tan pronto como se le atribuyó a la enfermedad el carácter de transmisible. Aristóteles (384-322 A.C.) fue el primero en sugerir la naturaleza contagiosa de la "phthisis", y posterior-

mente Galeno (131-210 D.C) advierte del peligro de vivir con tales pacientes (85). Probablemente el primer esquema organizado de examen de contactos fue realizado en 1887 por Sir Robert Philip en Edinburgo, quién institucionalizó el "desfile" de los contactos familiares de los casos diagnosticados de TBC, en un intento de diagnosticar la enfermedad en un estadio inicial e instaurar la terapéutica precozmente.

La primera dificultad que se nos plantea es definir con claridad quienes pertenecen a este grupo, ya que, como afirma la American Thoracic Society (16), no hay una definición uniforme para los contactos. Los miembros de la familia y otros que comparten el mismo alojamiento con el caso índice se denominan comunmente: contactos familiares. Sin embargo debido a que el riesgo de contagio depende de la intimidad de la exposición y esta es difícil de valorar con precisión, ya que depende no sólo de la proximidad sino también de la duración de la exposición. Este es el motivo por el cual hay ciertos contactos "no familiares", en los que la duración-proximidad de la exposición es igual a los etiquetados como "contactos familiares", estos incluyen los contactos en el trabajo o en el tiempo de ocio etc..., que tengan una exposición comparable a los miembros del hogar (16,19,186,187). Por lo tanto es necesario flexibilidad y sensatez cuando se valora un contacto no familiar, pero que está sujeto a una exposición "íntima" con el caso índice, y al que se debe conceder la misma prioridad que a un contacto familiar.

Además de la intimidad del contacto, hay varias características que están asociadas a una mayor morbilidad en los contactos de pacientes TBC, estas son: el estado bacteriológico del caso índice, la edad de los contactos y, en determinados países, la raza.

Aún dentro de los contactos familiares, existen ciertas diferencias según el parentesco que les une con el caso índice, en orden decreciente de riesgo, en primer lugar están los cónyuges, hermanos e hijos con igual riesgo, los padres y finalmente el resto de los parientes (188). Las tasas de incidencia de enfermedad que han sido calculadas para los contactos varían según los diferentes autores. Para los contactos fa-

miliares e íntimos oscila entre 1.200-3.500 por cien mil, en los contactos no familiares varía entre 300-900 por cien mil (186,187,189); aunque existen series que reportan tasas mucho más elevadas, del orden de 9.000, las cifras anteriormente mencionadas son bastante representativas de la mayoría de las investigaciones realizadas en contactos.

En cuanto a la influencia del estado bacteriológico del caso índice, el riesgo es muy elevado si este tiene bacilos en esputo demostrables mediante tinción directa (Ziehl-Neelsen), si esta prueba es negativa el riesgo es mucho menor, habiendo escasa diferencia entre el riesgo de los pacientes con cultivo positivo y negativo. Por lo tanto, desde un punto de vista práctico, podemos dividir a los enfermos según los resultados de la baciloscopia en positivos y negativos. Existe una gran disparidad en el cálculo del riesgo para los contactos entre los diferentes autores (190). Limitándonos a los autores cuyos resultados son más extrapolables, podemos decir que la incidencia de enfermedad para los sujetos en contacto con un enfermo con baciloscopia positiva oscila entre 6.500-14.700 por cien mil, si es positivo sólo mediante el cultivo 1.300-4.000, y si tanto la baciloscopia directa como el cultivo son negativos 600-5.800 casos por cien mil (78,186,191,195).

La edad del contacto es otro factor que debe ser tenido en cuenta y se acepta por la mayoría de los autores que aquellos cuya edad es inferior a 15 años, deben ser considerados de alto riesgo (189).

Es interesante subrayar que se han producido pocos cambios en el rendimiento del examen de contactos en los últimos 25 años, es decir, no ha habido una clara reducción del riesgo en los contactos de pacientes con TBC en este periodo (196).

Otro aspecto que debe ser tenido en cuenta es que, el caso índice puede no ser la fuente de contagio, sino la primera notificación de un grupo, y la investigación debe continuar hasta identificar una fuente de contagio convincente. De esta forma es



posible encontrar contactos bacilíferos asintomáticos, en la investigación de un caso índice con un cultivo negativo o una TBC extrapulmonar (189). Finalmente, hay un acuerdo general en aceptar que el máximo riesgo de contagio se produce generalmente con anterioridad al diagnóstico del foco infectante, de ahí que en un examen inicial de los contactos, se diagnostican el 80% de los contactos que contraen la enfermedad (188), y en los tres primeros meses el 95% (189).

Por lo tanto, recapitulando los datos comentados anteriormente, cuando los recursos disponibles para un programa de contactos son escasos, en prioritario aumentar la cobertura en la primera visita, examinar a todos los contactos familiares o íntimos, sobretodo cuando el caso índice tiene una baciloscopia positiva, y a todos los menores de 15 años.

I.3.2 FACTORES DE RIESGO ENDOGENOS

I.3.2.1 Enfermedades.

Muchas enfermedades han sido relacionadas con la tuberculosis, algunas se piensa que son predisponentes, a través de un mecanismo de disminución de las defensas del huésped, otras son enfermedades asociadas aunque se desconocen las bases de tal asociación. Finalmente se mantienen grandes reservas acerca de la hipotética relación de algunas que, aunque descritas en la literatura médica, sólo poseemos evidencia de casos individuales en los que ambas enfermedades concurren temporalmente, pero no tienen una base patogénica ni epidemiológica que refuerce tal asociación.

Diabetes: La asociación entre diabetes y TBC fue sospechada ya por Avicena (980-1027 D.C) y con posterioridad fué claramente establecida en 1694 por Richard Morton (197,198). En el pasado, la TBC era un serio problema en los pacientes diabéticos, Eliot Joslin, relata que en 1912 cerca del 50% de los diabéticos contraían la enfermedad, y en la década de 1920, el 5,5% morían de TBC (199), debido a la

constante disminución de la TBC en los países desarrollados, esta infección también fué disminuyendo en la población diabética y en 1968 menos de 1% de los diabéticos finlandeses la adquirían (200).

Desde otro punto de vista, la Diabetes aparece con más frecuencia de la esperada entre los enfermos diagnosticados de TBC: Marais R.M (201) encuentra que el 2,1% de los enfermos con TBC son diabéticos, Matsuda M. et al. (198) el 5,6%, Edsall J. et al (202) el 8%, y Zack M.B. et al (203) observa que el 41% tienen intolerancia a la glucosa.

Sin embargo estos resultados, aunque sugestivos, no esclarecen la cuestión de si realmente existe una verdadera asociación entre ambas enfermedades, ya que no aportan ningún parámetro que mida la magnitud de la asociación.

Cuando ésta se ha medido, comparando la frecuencia de TBC en diabéticos y no diabéticos, la mayor parte de los autores encuentran que la TBC es más frecuente en la población diabética: 2 veces más para Boucot K. et al (204), 3,2 veces más para Cheah J.S. et al (197), y 4 veces para Silwer H. et al (205). Estos y otros datos han conducido a considerar a la TBC y la bacteriuria en mujeres las dos únicas enfermedades con una asociación probada con la diabetes mellitus (206).

Sin embargo no todos los autores consideran a la diabetes un factor de riesgo de padecer TBC, y algunos autores no encuentran una mayor frecuencia de TBC entre los diabéticos tratados, que en la población general (197). Por lo tanto la postura más ajustada a la realidad sea la de admitir un mayor riesgo de TBC en los diabéticos aún no detectados o mal controlados, y que este riesgo disminuye, o incluso desaparece, en aquellos cuyo padecimiento está bien controlado.

Esta es la postura adoptada por Rose D.N. et al (187) al estimar que el riesgo de contraer una TBC en los diabéticos es 1,5 veces superior, y admitir como valores ex-

tremos cifras entre 1 y 4 veces más que las de la población no diabética.

Para finalizar, destacar que algunas presentaciones radiográficas de la tuberculosis pulmonar se presentan frecuentemente en pacientes diabéticos, como son la afectación de lóbulos pulmonares inferiores y la tendencia a la consolidación. Marais R.M (201) reporta que el 29% de los diabéticos con TBC tenían afectación de los lóbulos inferiores (versus 4,5% de los no diabéticos), Weaver R.A (207) encuentra cifras muy similares, describiendo dicha localización en el 20% de los diabéticos de su serie (versus 0,5% en no diabéticos).

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): Aunque el primer caso de SIDA ocurrió en EUA en 1979 (208), no se relacionó las infecciones por micobacterias con dicha enfermedad hasta el año 1982 en que Zakowski P. et al comprobaron en cinco varones homosexuales de los Angeles una infección diseminada por *M. avium-intracellulare*, y posteriormente Pape J.W et al (209) y Pitchenik A.E et al (210) asociaron específicamente al *M. tuberculosis*, al encontrar una elevadísima prevalencia de TBC en haitianos que padecían SIDA, que suponía hasta el 61,4%, llegando a ser la segunda infección más frecuente en los pacientes haitianos después de la candidiasis mucocutánea. Más tarde innumerables estudios han confirmado la asociación de la TBC, tanto de los enfermos con SIDA, como de los portadores de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en todos los países.

La prevalencia de TBC entre los enfermos con SIDA es muy variable de unos países a otros. En EUA oscila entre 2-21% según las diferentes series (210-214). En los países en vías de desarrollo la prevalencia es mucho más alta, y en nuestro país se ha encontrado que al menos un 10-12% de los portadores de anticuerpos frente al VIH han desarrollado una TBC (215). Las causas de estas discrepancias, que sistemáticamente se aprecian entre los diversos estudios, se deben fundamentalmente a diferencias en la prevalencia de infección tuberculosa existentes entre las respectivas poblaciones estudiadas. De esta forma en las grandes ciudades o en los países pobres

en donde las tasas de infección por *M. tuberculosis* son altas, la prevalencia de TBC en los enfermos con SIDA o portadores de anticuerpos frente al VIH también son elevadas. La infección por el VIH simplemente pondría de manifiesto aquellas infecciones que son prevalentes en una determinada población. Otro factor que influye, aunque en menor grado, es la proporción de los grupos de riesgo de SIDA (homosexuales, adictos a drogas parenterales, haitianos, etc...) en cada una de las series. En aquellos estudios en los cuales hay una elevada proporción de drogadictos, la prevalencia de TBC tiende a elevarse, debido a que, entre otras razones, la adicción a drogas parenterales es "*per se*" un factor de riesgo de TBC (ver sección I.3.2.5). En este sentido algunos autores encuentran que la TBC se desarrollaba en el 15% de los pacientes con SIDA y antecedentes de adicción a drogas parenterales, y sólo en el 4% del resto de los pacientes con SIDA (211).

También se dispone de datos que muestran el impacto del SIDA en la situación de la TBC. En los EUA en 1985 el número de casos de TBC notificados al Center for Disease Control fue sólo 0,2% más bajo que en 1984, en contraste con los años precedentes, en los cuales el declive se situaba entre el 5-7% anual (216); en 1986, por primera vez en 33 años, se produjo un incremento (del 2,6%) en los casos registrados de TBC, que fue atribuido a la alta incidencia de TBC entre los infectados por el VIH (217). En los países en vías de desarrollo, como en Zaire, el impacto del SIDA en la TBC también es importante, en la capital de dicho país, el 33% de todos los casos de TBC confirmada bacteriológicamente, tenían anticuerpos anti VIH repetidamente positivos (218).

Estos datos parecen indicar que la magnitud del problema SIDA/TBC en el futuro se incrementará y todo depende de lo que los "pools" de estas dos poblaciones de infectados se superpongan. En una reunión internacional celebrada en París en septiembre de 1987, para evaluar la asociación entre SIDA y TBC, se estimó en base a la información disponible por la OMS, que existen en el mundo entre 5-10 millones de infectados por el VIH, teniendo en cuenta además que en la mayoría de los países, los

infectados por dicho virus crecen a un ritmo exponencial, incluida España, que presenta junto con Italia, uno de los ritmos de crecimiento más rápidos; en ambos países el número de casos de SIDA se duplica cada 6,7 meses. Estos datos nos advierten de la gran influencia que puede ejercer el SIDA en la TBC de continuar su expansión al ritmo actual, teniendo en cuenta que se estima que dichos pacientes tienen un riesgo de padecer TBC 100 veces superior que la población general (217).

Por otra parte, todos los autores coinciden en observar a la TBC como una manifestación precoz de la infección por el VIH. La TBC puede preceder a las infecciones oportunistas características del síndrome, debido simplemente a que es un organismo más virulento y puede causar enfermedad en una etapa más temprana de inmunosupresión. Por el contrario, las infecciones oportunistas sólo harían aparición en estadios más avanzados de inmunosupresión. Parece por tanto que la TBC estaría más relacionada con la infección por el VIH que con el SIDA. Esto tiene unas implicaciones prácticas muy interesantes. En primer lugar, y en relación a lo comentado en el párrafo anterior, la TBC en pacientes con SIDA puede ser sólo la punta del iceberg de la TBC en los infectados con el VIH. En segundo lugar, puede ser muy rentable la búsqueda de anticuerpos frente al VIH en todos los enfermos con TBC, fundamentalmente si presentan formas diseminadas de TBC, ya que pueden ser un marcador de la infección por VIH, y además desde 1986, estas formas invasivas de TBC están incluidas entre los criterios para la definición de los casos de SIDA.

Finalmente, debe realizarse de forma sistemática en todos los individuos con serología positiva frente al VIH, un Mantoux "precoz", ya que en fases más avanzadas, los infectados con *M. tuberculosis*, pueden dar una reacción falsamente negativa, el objetivo es la administración profiláctica de Isoniacida a los tuberculin positivos, al ser la TBC la única infección relacionada con el SIDA que se puede extender a las personas sanas a través de aerosoles y es prevenible con quimioterapia.

Al igual que en los diabéticos, la TBC en portadores de anticuerpos frente al VIH

o enfermos de SIDA, tiene unas características especiales. Con mucha frecuencia presentan afectación extrapulmonar, hasta en un 60-70% de los casos en la mayoría de las series (211-214,217), en contraste con esta afectación que generalmente es menor de un 10-15% en el resto de los enfermos con TBC. Algunos estudios (211) han observado una mayor frecuencia de las formas extrapulmonares en enfermos diagnosticados de SIDA (60%), que en pacientes con ARC (AIDS-related complex) (43%), estas diferencias se deben a que las formas diseminadas aparecen con más frecuencia a medida que la inmunodeficiencia es más severa.

Una prueba, tanto del impacto del SIDA en la TBC, como de la gran frecuencia con la que se presentan la TBC extrapulmonar en estos enfermos, es que, en algunas ciudades de EUA, el porcentaje de TBC extrapulmonar pasó del 18% en 1980 al 27% en 1984, este aumento de casi el 10% se debió a la influencia de la epidemia de SIDA (212). Al igual que los emigrados (ver sección I.3.1.2, pag. 13), los pacientes con SIDA pueden influir en la epidemiología de la TBC extrapulmonar, haciendo que a nivel nacional estas formas no disminuyan, que sería la tendencia esperada, o incluso aumenten.

Otra característica es que la afectación pulmonar no sigue el patrón habitual. Se presenta con igual frecuencia en los lóbulos superiores e inferiores (213,215,219), la cavitación es rara, en algunas series incluso no aparece en ninguno de los pacientes (213,215,217,219), es también muy frecuente la afectación de los ganglios paratraqueales, hiliares y mediastínicos (212, 215,216,219), y las formas de TBC miliar (215,217).

Silicosis: Una gran cantidad de estudios comprueban que existe una incrementada frecuencia de tuberculosis en personas que padecen silicosis (120,129,220,221). Además de la existencia de esta asociación, se ha observado que la prevalencia de TBC es más alta en los estadios más avanzados de silicosis; por otra parte la TBC es más frecuente en personas con silicosis "pura" que entre los que padecen una neu-

moconiosis por polvo mixto (129). Estos datos apoyan la sospecha de que esta asociación entre TBC y silicosis es real. No obstante, debido a que los silicóticos, están sometidos a otros factores que incrementan las probabilidades de padecer TBC (ver sección I.3.1.3, pag. 24), es difícil establecer el riesgo asociado a la silicosis *per se*.

El mecanismo por el cual la silicosis aumenta la susceptibilidad de TBC, parece ser el daño producido en los macrófagos por los depósitos de sílice, aunque se desconoce el mecanismo patogénico de tal daño (112).

Se ha especulado acerca de la posibilidad de que la infección por *M.tuberculosis* pueda intervenir en el desarrollo de la fibrosis masiva progresiva que se observa en algunos silicóticos, y existen experiencias en modelos animales que muestran que la tuberculina exagera la respuesta inflamatoria ante la inyección intratraqueal de polvo de cuarzo. Es posible que el agente que incrementa esta respuesta no sea la tuberculina en si misma, en este sentido no parece desacertado pensar que no sólo el *M.tuberculosis*, si no las microbacterias no tuberculosas que son antigénicamente semejantes y tan ubicuas en la naturaleza también podrían jugar un papel en el mecanismo de la fibrosis masiva progresiva de los silicóticos.

Sarcoidosis: Existen varias descripciones en la literatura de pacientes diagnosticados de sarcoidosis que posteriormente desarrollan TBC comprobada bacteriológicamente (222-225), también se han descrito familias en las que, sarcoidosis y tuberculosis concurren en diferentes miembros de la misma familia (226,227).

Sin embargo, no existe acuerdo en admitir esta asociación, ya que algunos autores piensan que puede ser simplemente una coincidencia, mientras que otros admiten la posibilidad de que la infección por microbacterias pueda ser un factor causal de la sarcoidosis (228). Por lo tanto actualmente, no existen pruebas definitivas en cuanto a la hipotética relación de estas dos enfermedades, y este tema debe considerarse abierto (222).

La explicación de la ocurrencia de ambas enfermedades en la misma familia, tampoco se ha resuelto satisfactoriamente, ya que si bien pudiera ser la expresión de una predisposición genética de ambas enfermedades, no se ha descartado que pueda ser explicada simplemente por factores ambientales externos.

Aunque la distribución familiar de la sarcoidosis está bien documentada, la tuberculosis, al ser una enfermedad transmisible, pudiera tener una mayor incidencia entre parientes debido a la facilidad del contagio en el medio familiar.

En cuanto a la predisposición genética, no existen resultados concluyentes ni en el caso de la sarcoidosis ni en la TBC, ya que en ambas enfermedades las correlaciones con los antígenos del sistema HLA, dan resultados contradictorios, y por el momento no se ha identificado ningún antígeno claramente relacionado ni con la sarcoidosis (227), ni con la TBC (ver sección I.3.2.4, pag 56).

Cáncer: Una gran variedad de tumores malignos se han descrito que favorece la aparición de la TBC, entre ellos los carcinomas de : cabeza y cuello, esófago, colon, mama, pulmón, vejiga, próstata, testículo, así como la leucemia, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no Hodgkinianos son los que han reportado con más frecuencia (229-232). Sin embargo, desde un punto de vista práctico, son especialmente relevantes, el carcinoma de pulmón, la leucemia y los linfomas, dada su frecuencia y el mayor riesgo para el desarrollo de la TBC.

La tasa de incidencia de TBC en pacientes en los que se ha diagnosticado un cáncer de cualquier tipo, oscila entre límites relativamente amplios aunque en las series más extensas lo sitúan entre 607 por cien mil (231) y 960 por cien mil (232). Esto supone, considerando el primer estudio, un riesgo 6 veces superior al resto de los pacientes del mismo hospital y 43 veces más que la población general (231).

El mecanismo por el cual estas neoplasias favorecen la aparición de la TBC, se cree que no es el mismo para todas ellas. En el caso de las enfermedades hematológicas y del sistema reticuloendotelial se piensa que comprometen la inmunidad celular aunque de una forma no totalmente esclarecida (233), el tratamiento inmunosupresor al que están sometidos estos pacientes también puede ser un factor explicativo. En el carcinoma de pulmón se han invocado varios mecanismos posibles: las lesiones tuberculosas quiescentes pueden ser invadidas por el carcinoma provocando su reactivación; en las fases más avanzadas, la desnutrición y la depresión de la inmunidad celular también pueden contribuir al desarrollo de la TBC.

Limitándonos al carcinoma de pulmón, la prevalencia de TBC entre dichos enfermos oscila entre 0,35-12%, aunque la mayoría de los autores obtienen prevalencias del 7-8% (234-236). Esta coexistencia de TBC y carcinoma de pulmón, dos enfermedades relativamente frecuentes, es muy superior a la esperada simplemente por azar, y la TBC, de la misma forma que en el SIDA, actuaría como infección "oportunistas", ante un huésped con resistencias disminuidas. En este sentido, no solamente el *M. tuberculosis* sino también las micobacterias no tuberculosas se desarrollan con una frecuencia muy superior a la esperada en pacientes con cáncer. En algunas series, estas micobacterias ocasionan patología en pacientes neoplásicos con la misma frecuencia que el *M. tuberculosis* (230,231).

Un aspecto no relacionado con el objetivo de esta tesis, los factores de riesgo de la TBC, pero que nos parece oportuno comentarlo en esta sección, es la hipotética asociación causal de la infección-enfermedad tuberculosa en la etiología del cáncer de pulmón.

Aunque curiosamente las primeras teorías acerca de la relación de estas dos enfermedades, atribuían una relación mutuamente antagónica, en el sentido de que el padecer TBC protegía del cáncer de pulmón, idea que fue expresada originalmente en 1854 por Von Rokitanski, y más tarde por Pearl R. en 1929 (este último en un estu-

dio que marcó un hito en los anales de la epidemiología, tristemente célebre por sus errores metodológicos, que sirvieron de base para conceptualizar lo que hoy conocemos como sesgo berksoniano o de selección).

Sin embargo, desde principios del presente siglo, comenzaron a surgir observaciones que apoyaban la asociación de estas dos enfermedades, en el sentido de que aquellos individuos que estaban infectados por el bacilo o habían padecido TBC desarrollaban con más frecuencia un carcinoma de pulmón. Aunque esta hipotética asociación observada por varios autores es muy controvertida, y no es admitida unánimemente por todos, ya que algunos creen que la coincidencia de ambas enfermedades es explicable simplemente por azar.

Para los que piensan que existe una asociación verdadera, las razones que se han esgrimido para explicarla son muy variadas. Se ha especulado que algunos individuos serían más susceptibles a padecer ambas enfermedades debido a factores ambientales actualmente desconocidos (237) o por predisposición genética (238, 239), sería por tanto una asociación de la TBC con el cáncer no causal. Por otra parte los cambios metabólicos y fisiológicos secundarios a la formación de la cicatriz en las antiguas lesiones tuberculosas, podría favorecer la aparición del tumor en estas localizaciones (234, 237), otra posibilidad sería que la TBC aparecida en etapas tempranas de la vida distorsionaría la respuesta inmune del organismo, modificando el mecanismo de defensa, de esta forma estarían más predispuestos al desarrollo tumoral (239).

Finalmente, algunos autores han estimado que el riesgo de cáncer de pulmón es entre 3 y 10 veces superior para aquellos que han padecido TBC (234, 237).

Insuficiencia renal (I.R.): Aunque existen descripciones de TBC en pacientes sometidos a hemodiálisis desde 1968, al tener éstas un propósito fundamentalmente clínico y estar constituidas por pacientes aislados, no se sospechó que la I.R. podría aumentar la susceptibilidad a la TBC. En 1974 Pardhan R.P et al (240) reportan el

primer estudio de incidencia de TBC en una unidad de hemodiálisis, encontrando en dichos pacientes un riesgo de padecer TBC muy superior al de la población general. En contraste otra serie publicada un año más tarde no confirma este mayor riesgo (241). Más recientemente, todas las series publicadas, principalmente las procedentes de Japón y Europa, han confirmado el mayor riesgo de TBC asociado a la I.R. (242-244).

Se ha atribuido esta mayor susceptibilidad a la depresión de la inmunidad celular del paciente urémico. Entre las alteraciones descritas en estos pacientes destacan: anergia cutánea a antígenos comunes, disminución del número de linfocitos, respuesta alterada de los linfocitos ante estímulos mitogénicos in vitro, y supresión de la respuesta mitogénica de linfocitos normales por el suero de urémicos (245). También se ha comprobado que este deterioro de la inmunidad celular es mínimo, en pacientes estables sometidos a hemodiálisis desde un periodo prolongado de tiempo, sugiriendo una recuperación de la función inmune con la terapia de diálisis prolongada.

Existe una gran discrepancia entre los autores en cuanto a la estimación del riesgo de estos pacientes en relación a la población general. Dependiendo de la serie, estos pacientes tienen un riesgo de contraer TBC que oscila entre 0 y 58 veces superior al resto de la comunidad (241, 242). Estas abultadas diferencias se deben a que, la mayor parte de las series están basadas en enfermos que no son representativos de la población general, con una gran proporción de pacientes de raza no blanca (en alguna serie el 52%), nivel S.E bajo, etc..., es decir factores de riesgo conocidos de TBC, y que aportaban la mayor parte de los casos. Cuando se ha calculado el riesgo controlando alguno de estos factores, las cifras son mucho más homogéneas, aproximadamente 3 veces más (245), las series cuyos pacientes son más comparables con la población general, el riesgo calculado es 5 veces mayor. Estas últimas cifras quizá sean las que realmente expresen el riesgo atribuible exclusivamente a la I.R.

Una constante en todas las series es que la mayoría de los casos de TBC se produ-

cen inmediatamente antes de iniciar la diálisis o en los 2-3 primeros meses del comienzo de ésta, hecho que estaría en concordancia con la observación de que en estas fases existe una mayor depresión de la inmunidad celular. Además la incidencia de TBC disminuye a medida que aumenta la estancia en la unidad de hemodiálisis. Un patrón similar al observado en la diabetes mellitus (ver pag.34).

Otra característica de la TBC en los enfermos con I.R. ratificada por todos los autores es la gran frecuencia de las formas extrapulmonares que generalmente suponen más del 50% de los casos.

Los pacientes sometidos a transplante renal también tienen un riesgo incrementado de TBC. Sin embargo este riesgo parece ser menor que el de los pacientes dializados, bien porque los que reciben hemodiálisis están más expuestos a la infección por otros pacientes o, más probablemente, porque los dializados sufren una disfunción de la inmunidad celular mayor que los transplantados aunque estas hipótesis no han sido adecuadamente estudiadas (246).

Mixcelánea: desde un punto de vista teórico, cualquier proceso que origine un deterioro de la inmunidad celular puede aumentar el riesgo de padecer TBC. Sin embargo se desconoce el umbral de deterioro necesario para que la TBC se pueda desarrollar, por este motivo algunas enfermedades, de las cuales existe evidencia que deprimen la inmunidad celular, pero cuya asociación con la TBC se basa solamente en la descripción de casos aislados en los cuales ambas coincidieron temporalmente, es prudente mantener ciertas reservas antes de admitirlas como factores de riesgo reales.

El sarampión es un buen ejemplo de esto, Flick J.A (247) después de revisar críticamente toda la evidencia disponible acerca de la hipotética predisposición a la TBC en los enfermos con sarampión, advierte que no hay pruebas concluyentes para afirmar que tal asociación sea real, a pesar de que es creencia generalizada desde que

von Pirquet en 1908 reportara el caso de un niño en el que el sarampión precedió a una tuberculosis mortal.

I.3.2.2. Fármacos

Corticoides: La opinión de que los corticoides (C.T) incrementan el riesgo de reactivación de la TBC está basada en: el efecto de los C.T. en la experimentación animal, y en la descripción de casos esporádicos que relacionaban la administración de C.T. con TBC diseminadas y frecuentemente mortales. Esta creencia se afianzó en la década de los cincuenta en la que se describieron los primeros casos clínicos de TBC rápidamente progresivas asociadas a la administración de C.T (248).

Las experiencias en animales, generalmente conejos, cabayas o ratones, demuestran que los C.T: disminuyen la capacidad de destruir los bacilos en el interior de los fagocitos (aunque la fagocitosis no resulta alterada), aumentan la susceptibilidad de las células del huésped a la acción de las toxinas generadas en la multiplicación intracelular del microorganismo, también se ha observado una diseminación aguda y fatal tras la inoculación intracorneal del bacilo tuberculoso en ratones y conejos (248).

Sin embargo se ha observado una amplia variación del efecto de los C.T. en las diferentes especies animales. Dependiendo de la facilidad en producir deplección linfoide tras la administración de corticoides, se han clasificado las especies en cortico-sensibles y cortico-resistentes. Puesto que el hombre es cortico-resistente, y los efectos de los C.T. en animales se han realizado en especies que hoy sabemos que son cortico-sensibles, la extrapolación de los resultados obtenidos en la experimentación animal al hombre ofrecen grandes dudas acerca de su validez (249).

Los efectos de los C.T. comprobados en el hombre son: cambio en el número de todos los leucocitos circulantes, con aumento de los neutrófilos y disminución de los monocitos, debido a una redistribución de los pools periférico y circulante y al au-

mento de la vida media de los neutrófilos; inhibición de : quimiotaxis de los neutrófilos, entrada de los monocitos en la sangre, liberación de los encimas lisosomales de los macrófagos y atracción de los macrófagos (249-251). Por lo tanto los corticoides pueden afectar adversamente las defensas del huésped contra el bacilo tuberculoso.

Utilizando en test cutáneo de la tuberculina como medida de la inmunidad celular, 40 mg. de prednisona diarios, producen anergia después de dos semanas de terapia, que se recupera una semana después de interrumpir ésta (251). Sin embargo, los C.T administrados en días alternos no modifican la reactividad cutánea a la tuberculina (252), y los pacientes que reciben 15-20 mgr. de prednisona diarios presentan una reactividad normal a la inmunización, y el procesamiento antigénico no es afectado por los C.T (251).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el efecto deletéreo de los C.T. en el sistema inmune sólo se produciría con dosis moderadamente altas y administradas en pauta diaria, por este motivo muchos autores creen que el riesgo de desarrollar una TBC durante el tratamiento con C.T., a las dosis que generalmente se utilizan en la práctica diaria, es muy inferior al sospechado previamente (253, 254).

Aunque no existe una cuantificación exacta del riesgo de desarrollar TBC en los enfermos tratados con C.T., una de las últimas series publicadas en asmáticos que reciben corticoides, realizada sobre 132 pacientes, no detectaron ningún riesgo (252). Varios estudios que analizan la incidencia de enfermos tratados con C.T entre los pacientes con TBC. encuentran que esta oscila entre el 1-3% de los casos declarados de TBC (248, 255), y señalan que la mayor parte de ellos, además del tratamiento con C.T., estaban sometidos bien a fármacos (inmunosupresores) u otras enfermedades (transplante renal, leucemia, lupus reitematoso sistémico, diabetes, etc...) que podían comprometer de forma adicional la inmunidad celular. Por estos motivos, y admitiendo que los datos disponibles en la actualidad son imperfectos, Iseman M.D.

ha manifestado: " Mi impresión clínica, con todos los sesgos inherentes a tal afirmación, es que los esteroides aisladamente no constituyen una fuerza poderosa en la reactivación de la TBC"(254).

Inmunosupresores: Además de los C.T. existen otros fármacos capaces de producir una depresión de las defensas del organismo. Los pacientes que reciben tratamiento con dichos fármacos, se considera unánimemente que tienen un riesgo mayor de reactivación de TBC (22). Los inmunosupresores que más frecuentemente han sido implicados son la azatioprima y el clorambucil (248, 256).

No se ha cuantificado cual es el efecto aislado de los inmunosupresores en el riesgo de padecer TBC, ya que con mucha frecuencia se administran conjuntamente con C.T., en ocasiones estos últimos a altas dosis, o se prescriben a pacientes con enfermedades que deprimen la inmunidad como leucemias, linfomas, trasplantes renales, etc... . No obstante aunque desconocemos este riesgo atribuible exclusivamente a los inmunosupresores, está bien establecido que por sí mismos son capaces de aumentar el riesgo de TBC.

Una prueba del efecto negativo de los inmunosupresores en el riesgo de padecer TBC, es la constatación de que los enfermos sometidos a altas dosis padecen TBC más severas y más extensas que los que reciben dosis bajas (256).

I.3.2.3. Cirugía.

Las operaciones quirúrgicas que han sido relacionadas con una mayor predisposición a padecer TBC son la gastrectomía y el bypass yeyunoileal.

Gastrectomía: desde que Winkelbawer A. y Frisch A.V, en 1927, describieran cuatro pacientes que desarrollaron una TBC fulminante después de haberseles practicado una gastrectomía, y sugieren que puede haber una relación causal (257), se han

reportado más de veinticinco estudios que apoyan la existencia de dicha asociación, aunque actualmente continúa sin resolverse las bases íntimas de la misma.

Varios autores encuentran una alta proporción de pacientes con TBC que han sufrido una gastrectomía parcial. La prevalencia de gastrectomía entre pacientes con TBC oscila entre 1,7 y 12,3%, en las tres series que cuentan con una mayor casuística la prevalencia oscila entre 1,7 y 2,5%. Aunque ningún estudio tiene un grupo control, y por lo tanto desconocemos la prevalencia de gastrectomía en pacientes sin TBC de características similares para poder establecer comparaciones, la mayor parte de los autores indican que la prevalencia de gastrectomía entre pacientes TBC es mayor que la esperada.

Analizando el problema desde otra perspectiva, otros investigadores han estudiado la incidencia de TBC en enfermos a los que se ha practicado una gastrectomía parcial y a los cuales se les ha seguido en un periodo de tiempo que oscila, según las series, entre 1 y 16 años obteniéndose una incidencia entre el 0,4 y 5%. Sin embargo, como en el caso anterior, la mayoría de los estudios carecen de un grupo control adecuadamente apareado que permita estimar el riesgo que supone la gastrectomía.

Quizá uno de los estudios mejor diseñados y que permiten establecer algunas conclusiones es el de Thorn P.A., et al (258). Estos autores siguieron a 749 pacientes gastrectomizados en un periodo de tiempo que oscilaba entre 1,5 y 6,5 años. En estos pacientes la incidencia anual de TBC fue cinco veces mayor que la población de igual edad en la misma zona geográfica.

Además las recaídas de TBC son cuatro veces más frecuentes después de una gastrectomía parcial que antes de ella (259). también se ha observado que la mortalidad en enfermos con TBC es el doble entre los pacientes gastrectomizados que en los no gastrectomizados (260).

Por otra parte, varios autores coinciden en observar una mayor incidencia de TBC en los pacientes con úlcera gástrica que en los que tienen úlcera duodenal (258, 259). Thorn P.A., et al. encuentra una incidencia anual de TBC tres veces superior en los que tienen úlcera gástrica en relación a los que tienen úlcera duodenal. también se ha observado una mayor frecuencia en los operados con un Bilioth II que con un Bilioth I, y en algunas series no encuentran ningún caso de TBC entre los enfermos a los que se les practicó vagotomía y piloroplastia (260).

Todos los autores están de acuerdo en admitir que hay una asociación entre gastrectomía y TBC, sin embargo existen discrepancias en cuanto a los mecanismos responsables de esta asociación, existiendo en la actualidad tres hipótesis que intentan explicarla.

La primera sostiene que la gastrectomía ocasiona un estado de malnutrición secundario a la malabsorción intestinal, aumentando de esta forma la susceptibilidad a la TBC. La TBC después de la operación de gastrectomía no sería más que el último escalón de una larga historia de desnutrición que se inició con la úlcera péptica. Algunos datos apoyan esta teoría: los pacientes cuyo peso preoperatorio era bajo padecen con mayor frecuencia TBC, en este sentido Thorn P.A., et al (258) encuentran que los pacientes con menos del 85% de su peso ideal antes de la operación tienen 14 veces más posibilidades de desarrollar TBC que aquellos cuyo peso es normal ($\pm 15\%$ del ideal), también la TBC es más frecuente entre los pacientes que padecen dumping que entre los que no lo tienen (259), además los gastrectomizados con bajos niveles de absorción intestinal y bajas concentraciones séricas de nutrientes tienen mayor número de bacilos en sus esputos y las recaídas ocurren con mayor frecuencia (259).

La segunda hipótesis se basa en que los individuos de constitución ectomórfica tienen una mayor predisposición a padecer TBC, así el bajo peso preoperatorio asociado a una mayor incidencia de TBC sería debido no a la desnutrición sino a su constitución física (258).

La tercera hipótesis se fundamenta en la observación de que una alta proporción de pacientes a los que se les practica una gastrectomía son varones, mayores de 40 años, alcohólicos, de clase social baja y residentes en grandes ciudades (261). Serían estas últimas características de los gastrectomizados las responsables del aparente incremento en el riesgo de TBC más que la gastrectomía *per se*.

En resumen, la evidencia de que la gastrectomía predispone a la TBC es altamente sugestiva pero no concluyente, no habiéndose descartado la posibilidad de que la asociación se deba a otros factores de confusión, como lo afirma Snider D.E. en una exhaustiva revisión de los estudios realizados sobre el tema (262).

Yeyunoileostomía: esta operación está indicada en caso de obesidad grave refractaria a las medidas habituales de reducción de peso. Se han descrito más de veinte casos de TBC después de la operación. El porcentaje de casos de TBC entre los operados oscila según las series entre 0,3 y 4%, con un promedio de incidencia anual de TBC de 27 a 63 veces más alto en comparación con la población general (263).

Una característica de la enfermedad en estos pacientes es la gran frecuencia de afectación extrapulmonar, principalmente ganglionar, que llega a ser de un 82% en comparación con el 15% de la población general.

Una observación que es recogida por varios autores es que el periodo de máximo riesgo para el desarrollo de la TBC no es durante el postoperatorio inmediato, cuando se produce una rápida pérdida de peso, sino 10 o 15 días después de la operación cuando el peso ya se ha estabilizado.

Se desconocen las causas de este incremento en el riesgo de desarrollar TBC después de la yeyunoileostomía, aunque se ha relacionado con la deficiencia en proteínas y zinc observada en el postoperatorio de estos enfermos.

I.3.2.4 Factores genéticos.

La noción de que ciertos factores genéticos hacen que algunos individuos sean más susceptibles a padecer TBC que otros, es casi tan antigua como la historia de la medicina. Esta sospecha inicial, basada en la observación empírica, ha tenido con posterioridad algunos apoyos en hechos objetivos: el incremento en la susceptibilidad a la TBC de ciertos híbridos de animales de laboratorio (ratones, conejos, etc...) con respecto a sus respectivas razas puras, la comprobación epidemiológica de que sólo un relativo pequeño porcentaje de individuos infectados, 10-15%, desarrolla la enfermedad, y la mayor concordancia de TBC entre gemelos monocigóticos que entre dicigóticos (264).

Sin embargo a pesar de estas fundadas sospechas que atribuyen a los factores genéticos un papel en la susceptibilidad a la TBC, aún no se ha encontrado un "marcador" que identifique adecuadamente a la población susceptible.

Algunos de estos factores genéticos que han sido implicados con mayor frecuencia en la predisposición a la enfermedad se encuentran: las características raciales, la constitución física, los grupos sanguíneos, y los antígenos de histocompatibilidad HLA.

Raza: muchos autores piensan que ciertas razas tienen un aumento en la susceptibilidad a la TBC, entre estas se encuentran los indios americanos, los negros y los esquimales. Por otra parte la raza caucásica, y especialmente los judíos se les considera relativamente resistentes.

La explicación que esgrimen los defensores de una diferente susceptibilidad racial, se basa en que aquellas razas que han estado en contacto con el bacilo durante más tiempo han desarrollado una "resistencia natural" ante el mismo, como consecuencia

de un proceso de selección natural a través de muchas generaciones, y en la cual sólo los individuos más resistentes a la infección han sobrevivido.

Según esta línea de pensamiento la introducción del bacilo tuberculoso en una comunidad "virgen", es decir sin contacto previo con el bacilo, ocasionaría unas tasas elevadas de enfermedad y mortalidad. Este argumento ha sido utilizado para explicar la epidemia de tuberculosis de la población esquimal, que se inició aproximadamente en la década de 1950, después de que se introdujera en dicho colectivo el bacilo en la primera mitad del siglo. El mismo argumento se ha empleado para justificar las diferencias geográficas entre la población india en Canadá, en la cual los que habitan la costa este tienen las tasas más bajas (73 por cien mil), existiendo un gradiente en la intensidad de las tasas a medida que se alejan de dicha costa hasta ser máximo en la costa oeste y los territorios del norte (253 por cien mil), esto se corresponde con el tiempo que cada población lleva en contacto con el bacilo, ya que los colonos llegaron a la costa este hace aproximadamente 300 años, mientras que a las regiones del norte este contacto tuvo lugar en los comienzos de este siglo (265).

En cuanto a la mayor resistencia de los judíos a la TBC se basa en la observación de que las comunidades judías de Europa gozaban de tasas de mortalidad menores que los no judíos.

Sin embargo, otros autores creen que estas diferencias raciales se deben a otros factores de confusión, distintos de la raza, que no han sido controlados. Algunos de los datos que apoyan este punto de vista son: dentro de un mismo grupo racial las tasas de incidencia varían considerablemente según las diferentes naciones, así entre los países de raza blanca las tasas de incidencia varían en más de cinco veces entre las naciones de alta y baja incidencia; las diferencias entre blancos y negros están sujetas a grandes variaciones según el área geográfica estudiada, en algunas como en Puerto Rico la población blanca tiene una tasa de incidencia superior a la negra, lo que sugiere que otros factores distintos de los raciales explican las diferencias encon-

tradas; finalmente en cuanto a la mayor resistencia de los judíos también se ha comprobado que tras el inicio de la segunda guerra mundial, la mortalidad por TBC de los judíos en Polonia aumentó rápidamente hasta exceder la tasa de los polacos.

Los factores de confusión que se cree que son responsables de estas diferencias encontradas entre las razas son: en los esquimales, el gran hacinamiento existente en los iglús y la inanición de los esquimales que dependen de la carne de reno; en otros grupos raciales, las diferencias socio-económicas, la diferente accesibilidad a los servicios de salud, las diferencias en la distribución de edad y sexo, el aislamiento en ghettos, y las distintas fases de la onda epidémica de las comunidades estudiadas.

En resumen, algunos investigadores revisando las pruebas disponibles en la actualidad, creen que no existe una clara evidencia en cuanto a la diferente susceptibilidad entre las razas, y atribuyen las diferencias encontradas a la presencia de estos factores no controlados (233,266).

Constitución física: la asociación entre la constitución física y la morbilidad o mortalidad por TBC ha sido repetidamente estudiada. Los primeros estudios, realizados en las décadas de los años veinte y treinta, encontraban que la enfermedad se desarrollaba más frecuentemente entre los delgados, particularmente entre los altos y delgados que entre los bajos y obesos.

Más recientemente, otros autores (267, 268) utilizando como indicador de la constitución física el Índice de Masa Corporal (IMC), también llamado índice de Quetelet ($\text{peso}/\text{talla}^2$), encuentran que un bajo IMC está asociado a un mayor riesgo de TBC.

Edwards L., et al. (267) en un estudio realizado en 823.199 reclutas americanos, a los que se controló el peso y la talla al incorporarse y que fueron seguidos en promedio durante cuatro años, obtiene que no existen diferencias en el peso y talla entre

infectados y no infectados, sin embargo los individuos cuyo IMC era inferior en un 10% a la media aritmética del IMC de la muestra, la incidencia de TBC era 3 veces superior. Estas diferencias no se debían a una mayor incidencia de la infección, ni a desnutrición ya que el IMC se calculó varios años antes del inicio de la enfermedad y todos los reclutas estaban sometidos a idénticas condiciones ambientales.

Tverdal A. (268) estudió la asociación entre IMC e incidencia de TBC en 1.717.655 individuos mayores de 14 años que fueron seguidos durante 8-19 años en Noruega. Dicho autor encuentra un riesgo relativo de 5 entre los individuos pertenecientes al grupo de alto y bajo IMC. Tampoco en este caso la desnutrición explica los resultados ya que el peso está referido al que tenían el inicio del estudio, además no se encontró asociación entre IMC bajo y mayor incidencia de TBC extrapulmonar como sería de esperar si la desnutrición sería un factor del IMC bajo.

También se ha descrito un aumento de la tasa de mortalidad por TBC a medida que disminuye el IMC (269), y esta asociación es debida a un aumento de la incidencia de la enfermedad entre los individuos con bajo IMC, más que a un aumento de la letalidad de la TBC en los mismos. En este mismo estudio el bajo IMC estaba asociado a una elevada mortalidad por: TBC, cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de estómago, mientras que el elevado IMC se asociaba con una alta mortalidad por: enfermedad cardio y cerebro vascular, diabetes y cáncer de colon.

La evidencia disponible en la actualidad, parece indicar que existe una verdadera asociación entre la constitución física, representada en este caso por el IMC, y la TBC, que no se debe a la influencia de otros factores, desnutrición, pérdida de peso secundaria a la enfermedad, etc... . Si esta hipótesis es cierta, implicaría que los mismos factores genéticos que determinan una constitución física con un IMC bajo, determinan también una resistencia disminuida a la TBC. En este sentido varios autores han señalado que un aumento del peso en estos individuos no se acompañaría necesariamente de una disminución del riesgo de TBC, ya que este estaría condiciona-

do, al menos en parte, de forma genética (268,269).

Otros autores también han encontrado una asociación entre ciertas características de la constitución física, distintas del IMC, y la TBC. Cameron N., et al. (270), combinando varias medidas antropométricas encuentra que los enfermos con TBC son significativamente más ectomórficos y más andromórficos que los controles. Este es un dato más que apoya la asociación entre la constitución física, y por lo tanto los factores genéticos que la condicionan, y la TBC, ya que tanto el ectomorfismo como el ginandromorfismo no son fácilmente influenciados por los factores ambientales (nutrición, etc...).

Antígenos de histocompatibilidad: Los genes que codifican los antígenos leucocitarios humanos (HLA) también producen una serie de proteínas que parecen jugar un papel crucial en el funcionamiento de las células linfoides, por lo tanto la respuesta inmune y la susceptibilidad a ciertas infecciones estaría de alguna manera relacionada con los antígenos del sistema HLA.

Algunos hechos que apoyan esta afirmación son, por una parte la asociación demostrada entre ciertas enfermedades y determinados antígenos del sistema HLA, y por otra la observación de que en el ratón los genes que producen el complejo mayor de histocompatibilidad, están implicados en la activación antigénica de los linfocitos T, por analogía el equivalente en el hombre de esta región cromosómica del ratón, la región H-2I, es la región HLA-D.

Los antígenos del sistema HLA podemos dividirlos en dos clases según su estructura molecular básica. Los antígenos HLA-A, B y C que facilitan la actividad citotóxica de los linfocitos T Killer, y los antígenos HLA-DR que regulan la respuesta del huésped ante las infecciones a través de la inmunidad celular.

En cuanto a la asociación de los antígenos del sistema HLA-A, B y C con la TBC,

los estudios realizados hasta ahora, más de diez, ofrecen resultados no concluyentes e incluso contradictorios (28, 31, 271, 272). Tres de los estudios no encuentran asociación entre los antígenos y la TBC, en el resto de los autores que encuentran alguna asociación no existe coincidencia en los antígenos identificados, de tal forma que no hay dos estudios que identifiquen al mismo antígeno asociado a un mayor riesgo de TBC. Entre los antígenos señalados con un mayor riesgo se han descrito: HLA-A2, B5, B8, BW15, BW35, BW49, también se ha descrito algunos antígenos asociados a un menor riesgo de TBC, entre ellos BW12 y el BW 40.

Más recientemente se ha intentado demostrar una asociación entre los antígenos de la clase HLA-DR y la TBC (273, 274), estimulados por el hecho de que dichos antígenos regulan la respuesta de inmunidad celular ante las infecciones, y por lo tanto más relacionados con la patogenia de la tuberculosis. Sin embargo, también aquí los resultados de los diferentes autores son dispares. Varios autores no encuentran ninguna asociación entre estos antígenos y la enfermedad, mientras que otros encuentran alguno en los que la TBC es más frecuente que en los controles, aunque no existe concordancia en el antígeno identificado, así algunos hallan una asociación con el HLA-DR2, otros con el DR5 y finalmente otros encuentran que el HLA-DR6 es protector.

Por lo tanto, a pesar de ser un tema objeto de repetidos estudios, hasta el momento actual no se ha encontrado ningún antígeno del sistema HLA claramente relacionado con un mayor riesgo de TBC (112).

Grupos sanguíneos: También aquí los resultados no son concordantes, en la actualidad existen al menos trece estudios sobre la asociación de los grupos sanguíneos y la TBC (233, 275). En siete de ellos no encuentran asociación de la enfermedad con ningún grupo sanguíneo, entre los autores que encuentran diferencias significativas no hay coincidencia en sus resultados, así dos estudios señalan al grupo O como más resistente, mientras que otros dos estudios lo hallan más sensible a la

TBC; por otra parte se ha reportado una mayor incidencia asociada a los grupos AB (en tres estudios), y al grupo B (un estudio). En resumen no parece existir evidencia clara de la asociación de la TBC con ningún grupo sanguíneo.

I.3.2.5 Hábitos tóxicos.

En este apartado se consideran entre los hábitos tóxicos: el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo, y la adicción a drogas parenterales.

Alcohol: Numerosos estudios relacionan el consumo excesivo de alcohol con una mayor incidencia de TBC. La prevalencia reportada en la literatura de alcoholismo entre los enfermos TBC varía entre límites bastante amplios, aunque en la mayoría de los casos está comprendida entre un 20 y 40% (276, 280). Sin embargo, es difícil establecer comparaciones entre estos estudios debido a que no todos utilizan los mismos criterios para definir a la población alcohólica. Algunos utilizan el Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) clasificando como alcohólicos a los sujetos que obtienen una puntuación superior a seis, otros cuantifican la ingesta diaria de alcohol, aunque no utilizan los mismos umbrales, oscilando estos entre 55 y 100 cc de alcohol/día para definir a los alcohólicos, finalmente algunos emplean la apreciación subjetiva para clasificarlos, o no describen el método de clasificación.

Por otra parte estas diferencias pueden ser explicadas, al menos parcialmente por las variaciones existentes en el consumo de alcohol de la población general entre los distintos países y regiones de un mismo país.

Cuando se ha comparado la tasa de incidencia de TBC en la población alcohólica con la de la población general, dos estudios coinciden en observar unas tasas 55 veces más altas entre los primeros (281, 282). Sin embargo, en estos estudios la población alcohólica era un subgrupo que tenía otros factores de riesgo de TBC añadidos, bajo nivel socio-económico, sujetos sin hogar, etc... (ver secciones I.3.1.3 y I.3.1.4), lo cual induce a pensar que el riesgo está sobreestimado. En otros estudi-

os basados en casos no seleccionados de la población general de Australia se encontraron unas tasas 23 veces más altas entre los individuos que consumían más de 125 cc de alcohol/día al compararlos con los que ingerían 25 cc o menos (280), siendo este estudio quizás el que nos aporte la mejor estimación del riesgo de TBC en alcohólicos, de la que disponemos en la actualidad.

En cuanto a las causas de esta asociación entre el consumo excesivo de alcohol y la TBC, se han barajado, por una parte las derivadas del efecto del alcohol "*per se*", deterioro de las defensas inmunológicas y deterioro de los mecanismos de aclaramiento bronquial, y por otra las asociadas al hábito alcohólico, dieta inadecuada, nivel S-E bajo, vida en ambientes con alto riesgo de infección, higiene deficiente, etc... (281, 283), aunque la contribución de cada uno de estos factores se desconoce.

Tabaco: La posible relación de este hábito con la TBC ha sido menos estudiada. No obstante todos los autores coinciden en observar que los pacientes con TBC fuman en mayor proporción, y mayor cantidad de cigarrillos que la población general (280, 284).

Sin embargo, y debido a que frecuentemente el consumo de tabaco y alcohol guardan un paralelismo, las relaciones que existen entre estos tres factores, tabaco, alcohol y tuberculosis, son complejas y difíciles de desentrañar. Entre los factores de exposición alcohol y tabaco, pueden existir diversos grados de interacción y/o confusión mutuo.

En este sentido los estudios se han dirigido a conocer si el tabaco en sí mismo constituye un factor de riesgo de TBC, y en caso afirmativo valorar si existe interacción entre alcohol y tabaco.

En lo que se refiere al primer aspecto, algunos autores creen que el tabaco no constituye un verdadero factor de riesgo, y el riesgo detectado en los fumadores se de-

bería al efecto de confusión producido por el alcohol (280), otros creen que aunque el riesgo detectado en los fumadores que no beben es pequeño, del orden de 1,06, tiene significación clínica, y por lo tanto el hábito tabáquico debe ser considerado como factor de riesgo para la TBC (284).

En lo que se refiere a la interacción, los que defienden al tabaquismo como factor de riesgo *per se* (284), describen la existencia de una interacción, aunque su magnitud es pequeña.

En resumen podemos concluir que no existe acuerdo en lo que se refiere a la influencia del hábito tabáquico sobre la TBC. De existir el tabaquismo contribuiría con un riesgo bastante menor que el aportado por el consumo de alcohol, finalmente existe la posibilidad de cierta interacción entre tabaco y alcohol en cuanto al riesgo de padecer TBC.

Drogas intravenosas: La sugerencia de que la adicción a drogas parenterales debía ser añadida a la lista de los factores de riesgo ya conocidos como predisponentes de TBC, fue formulada por primera vez por Reichman L.B., et al (285), basado en los resultados de un estudio realizado entre los años 1971 y 1973, previo a la epidemia de SIDA en EUA que comenzó en 1979 aproximadamente (208).

Se ha apuntado, como causa de este mayor riesgo, a los múltiples trastornos inmunológicos observados en los adictos por vía parenteral. Entre las alteraciones descritas están: defectos en la migración, adherencia y poder bactericida de los granulocitos neutrófilos, aumento de IgM, IgG e inmunocomplejos circulantes. Además la inmunidad celular parece estar especialmente afectada, con alteración del cociente OKT4/OKT8 hasta en un 75% de los sujetos, debido a un descenso de los OKT4; por otra parte se ha descrito una mala respuesta de los linfocitos T a ciertos mitógenos (286).

Aunque es difícil encontrar un grupo control adecuado, con el cual comparar las tasas de incidencia de esta población, Reichman L.B et al (285), después de ajustar por lugar de residencia, raza y estatus socio-económico, estimaron que el riesgo en la población adicta era 10 veces superior que en la no adicta de características similares.

Además, como se ha comentado previamente (sección I.3.2.1, pag. 36) la elevada prevalencia de infección por virus VIH, y otros factores como alcoholismo, bajo nivel SE, etc... son factores frecuentemente asociados a la adicción a drogas parenterales, haciendo que en este grupo se sumen múltiples factores que predisponen a la TBC.

I.3.2.6. Edad y sexo.

Debido a que los datos referentes a edad y sexo, son los más elementales y simples de registrar en las estadísticas de morbi-mortalidad, se conoce, desde hace varias décadas, datos fiables de la relación de estas dos variables y la enfermedad. En este sentido algunas de las observaciones realizadas por autores de la década de los años cincuenta acerca de la influencia de la edad y el sexo en el riesgo de TBC, continúan vigentes en la actualidad (12, 65).

Edad: la distribución de las tasas de incidencia por edades es diferente según se utilice en el denominador la población general o sólo la población tuberculín positiva.

La distribución de las tasas por edad referidas a toda la población, muestran un patrón que varía según la fase epidémica en la que se encuentre dicha comunidad. Así los países subdesarrollados y en vías de desarrollo, que están en plena fase epidémica, representan dos picos de máxima incidencia en los intervalos de edad de 0-5 años y 20-30 años. En contraste con los países desarrollados, en fase endémica, en los cuales las tasas de incidencia se elevan gradualmente a medida que avanza la edad,

siendo mínimas en el grupo de 0-5 años y máximas en los sujetos más ancianos (287).

Sin embargo, cuando se analiza las tasas de incidencia de TBC en relación a la población tuberculín positiva, es decir las personas realmente sometidas al riesgo de enfermar, la distribución por grupos etarios es totalmente distinta a la comentada en el párrafo anterior. Todos los autores (11, 29, 78, 288) observan el mismo patrón en cuanto a la variación del riesgo TBC en los infectados. Es máximo en los tres primeros años de vida, con una tasa de 1.044 por 10^5 en el primer año; después este riesgo descende llegando a ser mínimo en el grupo de 5-15 años, 70 por 10^5 aproximadamente; hay un nuevo aumento del riesgo entre los 15-25 años, llegando a 200 por 10^5 ; posteriormente el riesgo descende hasta los 50 casos por 10^5 , y se mantiene constante entre los 35-60 años, para después ir ascendiendo progresivamente a partir de los 60 años, con cifras próximas a las 200 por 10^5 en la octava década de la vida.

Las causas de estas considerables variaciones no han sido totalmente esclarecidas. Se ha sugerido que gran parte del riesgo observado en los periodos iniciales de la vida, no se debe a la infancia en sí, sino a que la infección en estos años es reciente por definición, y por lo tanto sometida a una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad (29), también se ha propuesto una menor capacidad del organismo de controlar la infección basados en la alta frecuencia de diseminaciones hematógenas en estas edades. En cuanto al aumento gradual del riesgo a partir de los 60 años aproximadamente, se ha señalado como posible factor responsable, el deterioro progresivo de la inmunidad. En este sentido, se ha podido evidenciar en modelos animales, un aumento de la susceptibilidad al *Mycobacterium tuberculosis* en ratones viejos en relación a los jóvenes, debido a la incapacidad de producir linfocitos T protectores, sin embargo no se evidenció ningún defecto en las células efectoras, los macrófagos. Es decir que la inmunidad mediada por células T está sometida a un decaimiento relacionado con la edad que conduce a una disminución en su capacidad de responder ante una infección tuberculosa (289).

Sexo: También se han encontrado diferencias en el riesgo de enfermar entre los dos sexos. En los tres primeros años de vida las tasas de morbilidad son mayores en niños que en niñas (288); en adolescentes y adultos jóvenes el riesgo es mayor en las mujeres que en los hombres, detalle que ha sido observado por numerosos autores (12, 65, 78, 233, 288, 290), incluso Hipócrates hace referencia al hecho de que en edades próximas a los veinte años la TBC muestra una predilección por las mujeres; en las edades avanzadas sin embargo las tasas son más elevadas en los varones. Aunque, como se ha comentado anteriormente, son muchos los estudios realizados y todos coinciden en observar el mismo patrón de variación del riesgo con respecto al sexo en las diferentes edades, no se han propuesto hipótesis que puedan justificarlo de forma satisfactoria.

I. 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De lo expuesto en las secciones anteriores se deduce que existen un gran número de factores que pueden aumentar el riesgo de contraer una TBC, sin embargo no disponemos de una estimación adecuada de la magnitud del riesgo de algunos de esos factores. Además un mismo factor de riesgo puede tener una importancia radicalmente diferente de unas áreas geográficas a otras, este es el caso de los emigrantes (sección I.3.1,2 pag. 13), que es uno de los grupos de mayor riesgo en algunas naciones mientras que en otras no tiene ninguna transcendencia.

Por lo tanto los grupos de riesgo son diferentes según las distintas comunidades. En este sentido todos los organismos internacionales, al enunciar las directrices en las que se deben encauzar las investigaciones en TBC, subrayan sistemáticamente la importancia de identificar y caracterizar a estos grupos de alto riesgo. Así en la quinta Conferencia Nacional de TBC de la Asociación Canadiense del Aparato Respiratorio (14) se señala: "especial interés incluye la identificación y caracterización de los grupos de alto riesgo, presentación clínica de la enfermedad, mejora del diagnóstico precoz, métodos diagnósticos y programas de tratamiento". También la American



Thoracic Society en 1986 recomienda entre las futuras líneas de investigación el estudio del papel que actualmente tienen los factores de riesgo conocidos, así como su cuantificación (291).

Por otra parte, como hemos puesto de manifiesto en varias de las secciones anteriores, es preciso un abordaje que permita el estudio simultáneo del mayor número de factores posibles, ya que estudiar aisladamente cada uno de los factores no permite el control de los efectos de confusión e interacción que existen entre los mismos. Además es primordial que los estudios sean de base poblacional, para que las estimaciones del riesgo no sean sobre o subestimadas.

Como ya se comentó anteriormente (sección I.2, pag. 5), a medida que las tasas de incidencia de TBC disminuyan, la identificación de los grupos de alto riesgo tendrá cada vez más utilidad, ya que las medidas de prevención y control no irán dirigidas a toda la población, sino selectivamente a estos grupos previamente identificados.

Todo esto nos parece que justifica adecuadamente la pertinencia de un estudio de los factores de riesgo de la TBC en Cantabria.

Basándonos en lo anteriormente expuesto, los objetivos que nos hemos propuesto en nuestra Tesis Doctoral son:

- a) Identificar los factores de riesgo de la enfermedad tuberculosa más relevantes en la población de Cantabria.
- b) Cuantificar la magnitud del riesgo de dichos factores en Cantabria.
- c) Identificar las subpoblaciones de alto riesgo más prioritarias de cara a un programa de prevención de la TBC en Cantabria.
- d) Analizar los efectos de confusión entre los distintos factores de riesgo.
- e) Analizar los efectos de interacción entre los distintos factores de riesgo.

II. MATERIAL Y METODO

II.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Considerando los objetivos de la tesis, fundamentalmente el interés en explorar la asociación de la TBC. con un número relativamente amplio de variables, y tratándose de una enfermedad cuya frecuencia es baja, se eligió el diseño de casos y testigos (292). Este diseño, casos y testigos, es el aconsejado por la American Thoracic Society para el estudio de los factores de riesgo de la TBC. (32).

Número muestral : El tamaño de la muestra en los estudios de casos y testigos depende básicamente de la especificación de cuatro valores: la frecuencia relativa de exposición entre la población general, el hipotético riesgo relativo asociado con la exposición que tenga importancia biológica ó en salud pública que justifique su detección, el nivel de significación deseado, y la potencia del estudio deseada.

En este sentido elegimos un nivel de significación del 5% ($Z_{\alpha} = 1,96$), una potencia del estudio ($1 - \beta$) de 0,90, y consideramos que el riesgo relativo más pequeño que interesaba detectar era de 2. Para estimar la frecuencia de exposición se eligieron aquellas variables que eran más importantes para el estudio (293), siendo la prevalencia de exposición de las mismas superior al 30%. Considerando lo anteriormente expuesto el número muestral mínimo era de 188 casos y 188 testigos. Este procedimiento para calcular el tamaño muestral puede apreciarse gráficamente en la figura 1, que está basada en la ecuación (294):

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2 p \cdot q} + Z_{\beta} \sqrt{p_1 \cdot q_1 + p_0 \cdot q_0}]^2}{(p_1 - q_1)^2}$$

En la cual Z_{α} y Z_{β} son los valores de la distribución normal estándar correspondientes a α y β , p_0 es la proporción de expuestos entre los testigos, p_1 la proporción de enfermos entre los individuos expuestos, y p la proporción de individuos expuestos en la población general.

Teniendo en cuenta que en algunos de los factores de exposición la prevalencia de exposición en la población general era inferior a la considerada, para el cálculo del número muestral, es decir inferior al 30%, se decidió aumentar el número muestral hasta donde los recursos humanos disponibles para realizar el trabajo de campo lo permitiesen, en este sentido nos propusimos como objetivo entrevistar al menos a 200 casos y sus respectivos testigos.

La serie inicial de casos comprendía doscientos tres enfermos a los que se realizó la entrevista, sin embargo, 4 fueron excluidos posteriormente al revisar sus historias clínicas y comprobar que no cumplían los criterios exigidos (ver sección II.2.1, pag. 69). La serie de testigos la componían 203 sujetos.

Fuente de casos y testigos: de las posibles fuentes de casos identificadas por Schlesselman J.J. , y que se muestran en la tabla 1, elegimos "las procedentes de un área geográficamente definida y recolectadas a través de un registro centralizado", ya que era la fuente que ofrecía menores probabilidades de ofrecer sesgos en la selección. Como fuentes de testigos se eligieron testigos poblacionales, ya que la serie de casos era un muestra de sujetos surgida de la población general, y no era aconsejable recurrir a pacientes hospitalizados para ser utilizados como testigos (295, 296, 297). De esta forma se mejoraba la comparabilidad de las dos series, y también los resulta-

dos obtenidos del estudio eran más generalizables a toda la población de Cantabria. (296).

Apareamiento: podemos definir el apareamiento como el empleo de limitaciones en la selección del grupo de referencia, es decir de los testigos (298). El principal objetivo del apareamiento es controlar el sesgo en la comparación de casos y testigos, es decir con las limitaciones impuestas se pretende conseguir que ambos grupos sean similares respecto a la distribución de uno o más factores de confusión potenciales.

Según Breslow N.E. (299), sólo está justificado aparear una variable en las series de casos y testigos cuando se cumplen las siguientes premisas: primera , cuando los factores que serán apareados conocemos o sospechamos que distorsionan la asociación de interés. Segunda, sólo está justificada para factores que pueden interaccionar con la variable de exposición para producir enfermedad. Tercera cuando se decide aparear un factor el apareamiento debe ser tan preciso como sea posible. Considerando estas premisas se eligieron como variables de apareamiento: edad, sexo, y municipio de residencia.

Para el factor edad se apareó, en los mayores de 20 años, los sujetos que estaban en el mismo intervalo de 5 años de edad; para los menores de 20 años se apareó en el intervalo de edad de 2 años. En cuanto a la residencia, se eligieron los testigos que vivían en el mismo municipio que el caso.

Obtención de los datos: en la recolección de los datos se utilizó como instrumento el cuestionario. Comparando las ventajas y desventajas de obtener los datos por un cuestionario auto-administrado en comparación con uno administrado por entrevistador entrenado, las cuales están enumeradas en la tabla 2, nos declinamos por el cuestionario a través de un entrevistador. Por otra parte debido a que varios items precisarían de algunas aclaraciones para ser adecuadamente clasificados, sobre todo

las relacionadas con antecedentes de enfermedades relevantes, se optó por elegir encuestadores que fueran médicos. El número de entrevistadores fue de 6, incluido el autor de la tesis, previamente adiestrados en la utilización del cuestionario (ver sección II.4).

II. 2. SUJETOS

II 2.1 CASOS

Para la definición de casos empleamos los criterios diagnósticos de la American Thoracic Society de 1980 (27), valorando la historia de exposición al bacilo, alteraciones en la radiografía de tórax, reacciones significativas en el test cutáneo de la tuberculina, y cultivo positivo para *Micobacterium tuberculosis*. El citado organismo añade que: "el diagnóstico seguro de TBC requiere el crecimiento de *M. tuberculosis* o *M. bovis*. No obstante, como en todas las áreas de la medicina clínica, ciertas constelaciones de hallazgos apoyan un criterio con suficiente probabilidad para garantizar un diagnóstico y/o una acción terapéutica.". En este sentido, en aquellos casos en los que no se demostró el bacilo, sólo se incluyeron como casos de TBC, aquellos enfermos en los que se descartaron otras posibles etiologías (enfermedades por hongos, neoplasias, neumonías, sarcoidosis, bronquiectasias, neumoconiosis, etc...), el patrón clínico y radiológico era compatible con TBC, y tras la administración de tuberculostáticos se observaba una mejoría clínica y radiológica.

A continuación se enumeran las manifestaciones clínicas y radiológicas que pueden sugerir el diagnóstico de TBC según la American Thoracic Society.

En cuanto a la evidencia clínica de TBC esta puede basarse en: síntomas y signos generalizados o sistémicos (fatiga, anorexia, pérdida de peso, febrícula que persisten semanas o meses, eritema nodoso, fiebre de origen desconocido, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía generalizada, etc.), síntomas y signos pulmonares (tos

que persiste semanas o meses, dolor pleurítico u opresión torácica, hemoptisis, disnea, etc...), o síntomas y signos relacionados con otros órganos (genitourinario, linfático, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo, pericardio, laringe, etc...) (27).

Entre las alteraciones radiográficas que sugieren el diagnóstico de TBC se encuentran, la afectación de los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores, o los segmentos superiores del lóbulo inferior con infiltrados cavitados, el patrón miliar, el derrame pleural, la afectación de ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos habitualmente unilateral, aunque la TBC puede producir casi cualquier anomalía radiológica pulmonar (27), y hasta un tercio de los casos de TBC las manifestaciones radiológicas pueden no ser las características de TBC (300).

Varios autores coinciden en considerar como casos de tuberculosis no solamente aquellos en los que se demuestra el germen, sino también aquellos en los que los hallazgos radiológicos, los signos y síntomas clínicos son típicos de TBC y se han descartado otras etiologías (31, 30).

Criterios de inclusión: se han incluido como casos de TBC todos aquellos enfermos declarados a la Dirección General de Sanidad (D.R.S.) como casos de tuberculosis, y que además, tras revisar el autor de la tesis la historia clínica de cada uno de los sujetos, cumplan los criterios de la American Thoracic Society anteriormente citados. En la tabla 3 se especifica la situación de los 199 casos en relación a los citados criterios.

Criterios de exclusión : quedaron excluidos del estudio los individuos que, a pesar de haber sido declarados a la D.R.S. como casos de TBC no cumplan los criterios de la ATS. En este sentido fueron excluidos cuatro sujetos: dos por error diagnóstico (uno fue diagnosticado finalmente de neumonía y otro de cáncer de pulmón) y dos por pertenecer a la categoría 4 de la A.T.S., es decir historia previa

de enfermedad TBC pero sin enfermedad activa actual.

Fuente de datos : utilizamos como fuente de datos los casos declarados a la DRS bajo el código 011 (enfermedad tuberculosa), desde el 1 de Enero de 1986, y que estan basados en la población residente dentro de los límites geográficos de la Comunidad Autónoma de Cantabria.

Obtención de la muestra: para completar los doscientos casos que nos habíamos propuesto al inicio del estudio, se intentó localizar a todos los casos declarados durante el año 1986, y debido a que los casos declarados en este año no completaban el número prefijado, se fueron añadiendo los declarados a lo largo de 1987, siguiendo el orden cronológico de declaración hasta completar los doscientos, lo cual se alcanzó en Mayo de 1987.

En el año 1986 se declararon en Cantabria 135 casos de TBC, de los cuales no fue posible localizar a 23 (17%). Las causas que motivaron la no realización de la encuesta se detallan en la tabla 4, no hubo ningún sujeto que se negara a participar en el estudio entre los casos. Los 14 sujetos que cambiaron de domicilio, no fue posible localizarles después de preguntar a los vecinos por el nuevo domicilio del sujeto, y de revisar en las historias si constaba alguna residencia diferente de la que ya disponíamos. Los 4 sujetos que no tenían domicilio habitual, eran individuos desamparados sin hogar, que se intentó localizar en el albergue para transeúntes y en un comedor para transeúntes de la ciudad de Santander, en dónde nos informaron que tres de ellos habían permanecido varios meses en sus dependencias y posteriormente dejaron de acudir. Cuatro presos no se les pudo realizar la entrevista por haber sido trasladados a instituciones penitenciarias de otras provincias. Finalmente un sujeto permaneció fuera de la provincia, por motivos de trabajo, durante el periodo de estudio.

Las características de edad, sexo, y lugar de residencia de los casos no localizados

y de los incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 5, en la que se aprecia que no hay diferencias apreciables en cuanto a la media de edad, hay un discreto aumento en la proporción de mujeres entre los casos no localizados, y existe una mayor pérdida de casos entre los residentes en el medio urbano.

II.2.2. TESTIGOS

Criterios de elegibilidad: se consideraron sujetos elegibles todos los individuos de la región, que no tendrían entre sus antecedentes el haber padecido TBC, ni la padecerían actualmente.

Fuente de datos: utilizamos como fuente de datos el padrón municipal de 1986, que es el último disponible, al que pudimos acceder gracias a la colaboración del Gabinete de Administración Local de la Diputación Regional de Cantabria.

Obtención de la muestra: como ya se comentó en la sección II.1 los testigos estaban apareados en las variables edad, sexo y municipio de residencia. Para obtener la muestra de testigos, y utilizando la fuente anteriormente mencionada, el servicio de informática del Gabinete de Administración Local nos proporcionó por cada caso 4 testigos, un titular y tres reservas, elegidos de forma aleatoria entre los sujetos de los respectivos municipios que cumplían con los requisitos de edad y sexo exigidos.

Encuestas no realizadas al titular: cada caso tenía asignados un titular, que era el individuo que aleatoriamente había sido elegido para ser entrevistado, y tres sujetos como reservas, en previsión de posibles incidencias que imposibilitaran entrevistar al citado titular. Fueron excluidos 12 sujetos por presentar antecedentes de TBC. En la tabla 6 y figura 2 se enumeran y cuantifican las causas que motivaron la no realización de la encuesta a los titulares, según la clasificación del Survey Research Center de la Universidad de Michigan (302). Las causas en orden decreciente de frecuencia fueron: el sujeto no vive en la dirección que se nos ha proporcionado (se

desconoce el domicilio habitual), el sujeto está temporalmente ausente (estudia fuera de la región, servicio militar, trabaja fuera de la región, etc...), el sujeto se niega a participar en el estudio, el sujeto aunque localizado no es posible entrevistarlos después de tres visitas a su domicilio, el sujeto ha fallecido, el sujeto no vive en su domicilio por haberse trasladado fuera de la región.

Las características de los cinco sujetos que rechazaron la entrevista son las siguientes : tres eran varones y dos mujeres; sus edades eran de 23, 31, 36, 54 y 62 años; tres vivían en el medio urbano, uno en el semiurbano y uno en el medio rural. Los motivos del rechazo fueron: cuatro sujetos que manifestaban estar muy ocupados y no tener tiempo disponible, y en un caso el padre del encuestado, se negó a que su hija fuera entrevistada alegando haber tenido problemas recientes con los médicos del hospital.

Los sujetos cuyo domicilio fue localizado, pero no fue posible entrevistarlos, por no poder contactar con el interesado tras realizar al menos tres visitas a su domicilio, fueron cinco. Todos eran varones y sus edades eran: 17, 26, 27, 43 y 64 años, tres vivían en el medio urbano, uno en el semiurbano y otro en el rural.

El motivo más frecuente por el cual no se realizó la entrevista al titular, fue que éste no residiera en el domicilio que se nos había facilitado. En estos casos el encuestador interrogaba a los residentes en el domicilio, los vecinos o el portero, para averiguar el domicilio del titular. Siempre que se obtenía el domicilio actual a través de alguna de las fuentes anteriormente citadas, el encuestador localizaba nuevamente el sujeto para hacerle la encuesta. Sin embargo en trece ocasiones no fue posible obtener esta información no pudiéndose realizar la entrevista por desconocer el domicilio actual, y en tres ocasiones por haber trasladado su residencia fuera de la región.

En seis ocasiones no se entrevistó al titular por permanecer temporalmente ausente de su domicilio, durante el periodo de tiempo en el que se realizó el estudio.

Las causas de esta ausencia temporal fueron: cuatro individuos por estudiar fuera de la región, uno por motivos de trabajo, y uno por estar realizando el servicio militar en otra de la región.

II.3 CUESTIONARIO.

El instrumento que utilizamos para medir las variables sometidas a estudio fue el cuestionario. Como se comentó en la sección II.1 el cuestionario fue rellenado a través de una entrevista personal con el sujeto. El formato de cuestionario utilizado aparece representado en el anexo I. Constaba de 8 páginas y se recogían un total de 41 items en los casos y 40 en los testigos.

La descripción de las variables y la escala utilizada en su medición es la siguiente :

1. **Estatus de enfermedad** : se clasificaron como casos los sujetos que cumplían los criterios diagnósticos definidos en la sección II.2.1, y se catalogaron como testigos los sujetos elegidos entre todos los de la población general según lo descrito en la sección II.2.2.

2. **Número de orden** : se enumeraron correlativamente tanto los casos como los testigos desde el número 1 hasta el 203, según el orden cronológico en el que se iban realizando las encuestas. Debido a que 4 sujetos fueron clasificados erróneamente como casos, y posteriormente fueron eliminados, (ver sección II.2.1. página 69), la serie de casos que estaba integrada por 203 individuos, pasó finalmente a tener 199.

3. **Sexo**: según correspondiera a varón ó hembra.

4. **Edad**: se registraba la edad en años cumplidos (la edad para el último aniversario).

5. **Peso:** empleamos como unidad de medida el kilogramo. Para medir esta variable utilizamos el peso declarado por el entrevistado. En los casos se le interrogaba por el peso que tenía antes del inicio de los síntomas de la enfermedad. En los testigos por el peso actual. Para comprobar la validez de este método, en el estudio piloto, además de interrogar al individuo a cerca de su peso y talla, se pesó y talló a cada uno de los individuos. Exceptuando una preferencia por los números acabados en 0 y 5, y una discreta tendencia a sobreestimar la talla, los sujetos reportaban sus medidas con una precisión suficiente para los propósitos del estudio. Esta metodología de estimar el peso y la talla de los sujetos basándose en la declaración del individuo, es la misma que se ha empleado en alguno de los estudios previos, y ha demostrado ser válida para estos fines (267).

6. **Talla:** se registró en centímetros, y como en el caso anterior, la medida fue la reportada por el propio individuo. Con el resultado de los items peso y talla, expresados en kilogramos y metros respectivamente, se calculó un indicador de constitución física, el Índice de Masa Corporal (IMC) también llamado Índice de Quetelet (Kgr/m^2), ampliamente utilizado por su fácil cálculo y empleado en varios estudios previos (268, 269).

7. **Estado civil :** esta variable estaba integrada por siete categorías. Soltero, eran las personas que nunca se habían casado ni vivían con una pareja estable. Casados o en unión con pareja estable. Separados, las personas que después de haber contraído matrimonio, se separaron de su cónyuge, y estén en posesión de la separación judicial. Divorciado, los sujetos que hallan obtenido del tribunal una decisión en este sentido. Viudo, las personas a las que se ha muerto su cónyuge. Otros, incluye a los eclesiásticos. La última categoría era: " no contesta ", en previsión de que algún sujeto se negara a declarar su estado civil.

8. **Lugar de nacimiento :** se clasificaron los sujetos en cuatro categorías según hubieran nacido en Santander ciudad, Cantabria, resto de España, o fuera de España.

9. Número de residencias : en este ítem se cuantificaban el número de municipios en los cuales había residido, durante un tiempo igual ó mayor a un año, a lo largo de su vida.

10. Código de residencia de origen : se clasificaron las residencias donde nacieron los individuos, en tres categorías : urbanas, semiurbanas y rurales. Para la clasificación de las poblaciones utilizamos los criterios del Instituto Nacional de Estadística (INE), según los cuales son poblaciones urbanas aquellas que tienen más de 10.000 habitantes, semiurbanas las comprendidas entre 2.000 y 10.000 habitantes, y rurales las que tienen menos de 2.000. Este criterio es compartido por otros autores (303, 304).

11. Código de residencia actual: en este apartado se codificaba la zona de residencia actual de los sujetos que vivían en una localidad distinta a la de su nacimiento, es decir los sujetos que habían emigrado. Para su clasificación se utilizaron las mismas categorías que en el apartado anterior, urbano, semiurbano y rural, además los sujetos cuya residencia de origen y actual era la misma fueron clasificados en una categoría aparte : " no ha emigrado ".

12. Nivel de educación: En este ítem se interrogaba al sujeto por el nivel de educación que había alcanzado hasta el momento actual. Esta variable se subdividió en siete categorías : analfabeto, (las personas que no sabían leer ni escribir), sabe leer, posee certificado de estudios primarios (ha estudiado 6-8 años), tiene EGB ó Formación Profesional 1 (ó también Bachillerato Elemental, Oficialía Industrial), BUP ó Formación Profesional 2 (ó su equivalente Bachillerato Superior, Maestría Industrial), carreras de grado medio (ATS, Ingeniero Técnico , etc...), carreras de grado superior (Medicina, Ingeniero Superior, etc...).

13. Profesión : Esta variable hacía referencia al trabajo actual ó bien al último

empleo del sujeto. Para facilitar la codificación de la actividad laboral de los encuestados, se recogían con el máximo detalle posible todos los aspectos relacionados con su trabajo, especialmente los referidos a : clase de negocio, industria u organización en la que trabaja, nivel de responsabilidad que implica su cargo, estabilidad y antigüedad en el trabajo. Con estos datos el encuestador clasificaba la actividad laboral del sujeto en una de las siete categorías en las que se dividió la variable profesión, utilizando la escala representada en el anexo II.

14. Ingresos: La unidad de medida fueron los ingresos mensuales expresados en miles de pesetas. Las siete categorías de ingresos económicos eran : más de 200.000, de 150.001 a 200.000, de 100.001 a 150.000, de 75.001 a 100.000, de 50.001 a 75.000, de 30.001 a 50.000, de 15.001 a 30.000, y menos de 15.000 pesetas/mes. Al formular la pregunta relativa a los ingresos, el encuestador no demandaba la cuantía exacta de los ingresos mensuales, sino que pedía al interesado que el mismo se inscribiera en uno de los intervalos anteriormente mencionados, en un intento de reducir nuestra ingerencia en sus intereses privados, y mejorar de esta forma una la clasificación de los sujetos. Las familias en las cuales había más de un miembro que aportaba ingresos, también se registraban, además de los ingresos del individuo, el sumatorio de todos los ingresos del hogar, con el propósito de disponer del mayor número de datos de la situación económica del hogar en el que vivían los encuestados. Aunque, como se comentara más adelante (pag. 77), sólo se codificó los ingresos económicos de un solo miembro de la familia.

15. Forma de ingreso: en este apartado se codificaba la forma en la que se efectuaban los ingresos, según las categorías que se muestran en la tabla 7. Como en el ítem anterior sólo se codificó a un único miembro de la familia, en el caso de que varios de ellos aportaran ingresos económicos.

16. Tipo de casa: se clasificó la vivienda habitual de los sujetos, siguiendo la escala mostrada en la tabla 8. La mayoría de los testigos, y algunos casos, fueron en-

entrevistados en su domicilio, en este supuesto el encuestador clasificaba la vivienda después de haber finalizado la entrevista. En el resto de las situaciones en las cuales la entrevista no se realizó en la casa del sujeto, se interrogaba a éste acerca de las características de la misma para lograr su clasificación, en los casos en los que la información disponible era insuficiente, el encuestador se desplazaba a la dirección del sujeto para recabar los datos oportunos.

17. Zona de residencia: esta variable se refería a la zona en la cual estaba ubicada la vivienda del sujeto. Se catalogaron estas zonas de residencia en siete niveles según los criterios que se exponen en la tabla 9. Como se comentó para el ítem anterior, el entrevistador clasificó la zona de residencia bien por inspección personal de la zona, bien por las referencias aportadas por el encuestado, cuando estas últimas no eran suficientes para la clasificación de la zona, el encuestador procedía a visitar personalmente la zona.

Debido a las especiales características del medio rural, y al hecho de que esta clasificación está dirigida especialmente a catalogar las zonas de residencia del medio urbano, que son muy heterogéneas entre sí; las áreas rurales fueron clasificadas en la categoría 4 (media), excepto en las situaciones en las que claramente eran superiores ó inferiores a la media.

Cuando el encuestado era el cabeza de familia, todos los ítems relacionados con el nivel S. E (ítems: 12, 13, 14, 15, 16, y 17), se referían a él mismo. Cuando era una mujer casada que no aportaba ingresos al hogar, todas las variables anteriormente mencionadas iban referidas a ella, excepto los ítems 14 y 15 que eran los correspondientes a su marido. Si la mujer casada aportaba ingresos al hogar todos los ítems estaban referidos a ella. Cuando el entrevistado era un niño todas las variables de nivel S E se referían al cabeza de familia del hogar. Para identificar operativamente al cabeza de familia, utilizamos los criterios del Survey Research Center de la Universidad de Michigan (302): marido, económicamente dominante, económicamente más

activo, y edad próxima a 45 años.

18. Estatus socio-económico: esta variable era el resultado de sumar las puntuaciones obtenidas en los ítems 12 a 17. Como se ha comentado al hablar de dichos ítems, todos y cada uno de ellos estaban divididos en siete categorías, ordenadas en orden decreciente de nivel S E. Se dió una puntuación de 1 a la categoría indicativa del nivel S E. más alto, y puntuaciones progresivamente mayores a medida que disminuía el nivel S E hasta dar una puntuación de 7 al estrato más bajo. El sumatorio resultante era una variable compuesta (305), es decir basada en dos ó más variables, en nuestro caso seis variables; a la que denominamos "estatus S E ". Esta variable podía oscilar, al menos teóricamente, entre 6 puntos que sería el estatus S E más alto posible y 42 puntos el más bajo posible.

19. Ocupación de los padres: se codificaba tanto la profesión del padre como de la madre, siguiendo el mismo procedimiento que en el ítem 13 ("profesión").

20. Estudios de los padres: igualmente se registraron los estudios de ambos progenitores, empleando las mismas categorías descritas en el ítem 12.

21. Hacinamiento: como medida del hacinamiento utilizamos la relación entre el número de personas que habitan el hogar y el número de habitaciones de éste. Se computaron sólo las personas que residían habitualmente, en lo que se refiere a las habitaciones se contabilizaron solamente las utilizadas como dormitorios (37). Los niños se contaron con el mismo valor que los adultos (en algunos estudios los niños cuentan la mitad de los adultos). Se consideraron hacinados todas las viviendas con un cociente personas/dormitorio superior a 1,5 (37).

22. Consumo de alcohol: el consumo se expresó en centímetros cúbicos de alcohol por día. Para calcular la cantidad de alcohol que contenía cada una de las bebidas, utilizamos las equivalencias que se indican en el anexo III. Para hallar el consu-

mo diario de alcohol, se procedía de la siguiente forma : se determinaba en primer lugar la frecuencia con la cual el sujeto tomaba bebidas alcohólicas y se clasificaba posteriormente en una de las tres categorías siguientes : tres o más veces por semana, más de una vez al mes pero menos de tres veces por semana, y menos de una vez al mes; de esta forma el encuestador tenía una primera aproximación a los hábitos del sujeto, y servía de introducción para el encuestado de las siguientes preguntas, más concretas, acerca del consumo de alcohol. En segundo lugar; dependiendo de la categoría de frecuencia de consumo, se procedía a cuantificar la ingesta de alcohol en un periodo de tiempo.

Los individuos que bebían alcohol con una frecuencia de tres ó más veces por semana, eran interrogados acerca de la cantidad ingerida en la última semana, registrando todas las bebidas alcohólicas consumidas en cada uno de los siete días, se sumaba esta cantidad transformada en centímetros cúbicos de alcohol puro, y se dividía por 7, ésta última cifra constituía el consumo de alcohol en centímetros cúbicos/día.

Los individuos cuya frecuencia era menor de tres veces por semana, se les interrogaba por el consumo de los dos días más recientes en los que tomaron alcohol, anotando cuidadosamente todas las ingestas que se produjeron a lo largo del día, se sumó para calcular los centímetros cúbicos consumidos entre los dos días, y se dividió por el número de días que había entre estos dos días (un número variable entre 3 días y más de 30 días según los casos) , esta cifra era anotada como el consumo de alcohol en centímetros cúbicos/día de los sujetos comprendidos en estas dos categorías. En todos los casos se preguntaba al sujeto si el consumo de alcohol en los días anteriormente señalados, era el habitual en él y representativos de su ingesta, en caso negativo se reemplazaba por otros días que sí lo fueran.

Este procedimiento de encuesta para el cálculo del consumo de alcohol en base a la declaración del sujeto, es el mismo que el utilizado en algunos estudios poblacionales de consumo de alcohol (306).

23. **Tiempo de consumo de alcohol:** esta variable recogía el tiempo en años que el sujeto llevaba consumiendo alcohol.

24. **Consumo de tabaco:** se expresó el consumo actual de tabaco en número de cigarrillos por día. Fueron considerados exfumadores los individuos que, habiendo fumado durante más de 180 días, no fumaban desde hace más de un año (307).

25. **Tiempo de consumo de tabaco:** como en el ítem 23, se anotaba el número de años que el individuo llevaba consumiendo tabaco.

26. **Consumo de heroína:** en este apartado se clasificaban los sujetos en dos categorías : no consumidores y consumidores, independientemente de la cuantía del consumo.

27. **Antecedentes relevantes de enfermedad:** en este ítem se registraban todas las enfermedades importantes que el sujeto había padecido a lo largo de su vida, anotadas en orden cronológico. Este era un ítem abierto, en el cual el encuestador no se limitaba a las enfermedades relacionadas con la TBC, sino a todos los padecimientos relevantes acontecidos en la vida del individuo.

Después de que se realizaron todas las encuestas, los antecedentes de enfermedad consignados en este apartado fueron clasificados en una de las siguientes categorías : no antecedentes relevantes, antecedentes de TBC (todos los testigos con antecedentes de TBC fueron previamente excluidos), neumonías, otras neumopatías, hepatitis, accidente cerebrovascular agudo, cólico nefrítico, epilepsia, antecedentes psiquiátricos, otros antecedentes. Algunas de estas categorías se utilizaron para comprobar los posibles sesgos de información debidos bien al entrevistador, bien al entrevistado (30). Debido a que los antecedentes de enfermedad fueron codificados después de finalizado el trabajo de campo, ninguno de los encuestadores conocía cuales serían las enfermedades seleccionadas para este fin.

28. Operaciones y traumatismos: como en el ítem anterior los encuestadores anotaron todos los antecedentes relevantes del sujeto relacionados con este área. Posteriormente fueron codificados entre las operaciones las siguientes categorías: no operaciones, gastrectomía, amigdalectomía, apendicectomía, herniorrafia, colecistectomía, mastectomía, histerectomía, prostatectomía, otras operaciones con anestesia general; entre los traumatismos se establecieron las categorías: no traumatismos (también los traumatismos sin fractura), traumatismos con fractura que precisaron tratamiento ortopédico, traumatismos con fractura que precisaron tratamiento quirúrgico.

29. Enfermedades actuales: en este apartado se reflejaban las enfermedades crónicas que el sujeto padecía en el momento de hacerle la encuesta. Como en los dos ítems anteriores, se anotaron todas y posteriormente se elaboraron las siguientes categorías para su clasificación : no enfermedades actuales, diabetes, silicosis-neumoconiosis, ulcus péptico (no operado), hepatopatías, portador de anticuerpos VIH, carcinoma de pulmón, enfermedades linfoproliferativas, hipertensión arterial, otras enfermedades.

30. Enfermedades agudas recientes: se registraron en los casos todas las enfermedades agudas, banales ó no, que padeció el sujeto en el mes anterior al inicio de los síntomas. En los testigos el periodo de tiempo al que hacía referencia éste ítem era el mes anterior a la realización de la encuesta.

31. Medicación reciente: se interrogaba al sujeto con el fin de conocer todos los fármacos usados por él. Como en el ítem anterior el periodo de tiempo al que hacía referencia en los casos era el mes anterior al inicio de los síntomas, y en los testigos el mes previo a la realización de la encuesta.

32. Embarazo: en las mujeres se codificaba en éste ítem si estaban embarazadas o no, y si se encontraban en el puerperio. En los casos estaba referido al periodo de

tiempo anterior al inicio de los síntomas de TBC, y en los controles al mes anterior a la encuesta.

33. Procedencia de instituciones cerradas: esta variable recogía la pertenencia a : instituciones penitenciarias, psiquiátricas, y residencias para ancianos. Incluimos en la categoría de "otros" a los sujetos que procedían de instituciones cerradas distintas a las ya mencionadas, reseñando el tipo de institución.

34. Antecedentes familiares de TBC: esta variable hacía referencia al padecimiento de la enfermedad en : hermanos, padres, hijos o abuelos del sujeto encuestado. Si se detectaban antecedentes de TBC, se especificaba si éstos eran antiguos (más de 2 años) o recientes (menos de 2 años).

35. Convivencia con familiar TBC: para los sujetos con antecedentes familiares de TBC, se registraba si convivieron con el familiar afecto.

36. Cicatriz de vacunación con BCG: a través de la inspección se constató la presencia de cicatriz característica de vacunación con BCG en el hombro, localización donde sistemáticamente se ponía la vacuna en las campañas realizadas en Cantabria.

37. Momento en el que se realiza la encuesta: en los pacientes TBC se registraba el periodo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de TBC y la realización de la encuesta. En la escala de ésta variable estaba incluido una categoría, "no se conoce el diagnóstico", en previsión de que alguna entrevista se realizaría a pacientes con una alta sospecha de TBC, pero cuyo diagnóstico definitivo aún no se hubiera realizado.

38. Lugar donde se realizó la entrevista: tanto para los casos como para los controles se anotaba el lugar en el que desarrolló la entrevista. En los casos se especificaba si era : en el hospital ingresado, en las consultas del hospital, en el domici-

lio del paciente, ó en otros lugares, en cuyo caso se detallaban. Para los testigos, se recogían si el lugar de la entrevista era : el domicilio del paciente, el lugar de trabajo, o en otros lugares.

39. Entrevistador: cada entrevistador hacía constar su nombre en este apartado, con el fin de identificar los cuestionarios realizados por cada uno de ellos.

40. Fecha de la entrevista: se hacía constar el día, mes y año en el que se realizó cada una de las encuestas.

41. Confianza del entrevistador en los datos de la encuesta: el entrevistador hacía una valoración subjetiva de la confianza que le merecían los datos facilitados por el entrevistado, y los clasificaba en una de las siguientes categorías : datos fiables, con algunas dudas, no fiables. En el caso de que hubiese dudas, éstas se especificaban en el apartado siguiente.

42. Observaciones: en este apartado el entrevistador dejaba constancia de todas las incidencias que juzgaba de interés, fundamentalmente las relacionadas con la fiabilidad de las respuestas del entrevistado.

El cuestionario disponía de espacios para que el entrevistador anotara toda la información complementaria que estimara oportuno, con el fin de facilitar la clasificación de las respuestas (309), además todas las notas escritas eran comentadas y valoradas en las sesiones semanales (ver Pag 86). Estos espacios estaban distribuidos al final de las preguntas que previsiblemente precisarían de más aclaraciones, no obstante al final de cada página el encuestador disponía de un espacio para hacer anotaciones referidas a cualquier ítem. (ver anexo I).

II. 4. ENTREVISTADORES Y ADIESTRAMIENTO.

Entrevistadores : Los entrevistadores que realizaron el trabajo de campo fueron seis médicos , residentes de tercer año de Medicina Familiar y Comunitaria, entre los cuáles se encontraba el autor de esta tesis.

Todos los entrevistadores conocían el estatus, casos ó testigos, de cada uno de los entrevistados. El motivo de no poder omitir la información referente al estatus a los encuestadores fué que, habitualmente tanto los casos como los testigos, solicitan algunos detalles de los motivos del estudio, y el entrevistador debe conocer dicho estatus para responder congruentemente a dichas preguntas. Por otra parte, a excepción del autor de la tesis, los entrevistadores no conocían las hipótesis principales del estudio, ya que los únicos datos de los que disponían al respecto fueron los derivados del contenido de la encuesta. Finalmente se intentó en lo posible que cada uno de los encuestadores examinara un número similar de casos y de testigos (310).

Adiestramiento: El entrenamiento de los encuestadores, y también las fases pre-test, puede variar ampliamente en su alcance dependiendo de cual sean las pretensiones del investigador (311). En nuestro caso la finalidad era que el entrevistador se familiarizara con el cuestionario y detectaran los problemas de la aplicación del mismo (308). Con el objetivo de que los encuestadores se iniciaran en las técnicas de la entrevista personal, se utilizó la información contenida en: "El manual del entrevistador" elaborada por el Survey Research Center de la Universidad de Michigan (302).

Posteriormente cada encuestador leyó detenidamente el cuestionario, y se discutió en grupo cada uno de los items, aportando los encuestadores sugerencias, que modificaron algunos de los enunciados y el orden de varios items, lo cual facilitó las respuestas de los sujetos.

Después de esto, cada encuestador realizó tres entrevistas, una a otro médico resi-

dente del Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, y las otras dos a pacientes ingresados en dicho hospital con una edad comprendida entre los veinte y cuarenta años; estas entrevistas se realizaban en presencia del resto de los entrevistadores, con el fin de asegurar la uniformidad en la presentación de cada una de las preguntas; después de cada entrevista, se discutían en grupo las incidencias que hubieran surgido.

Este adiestramiento permitió que los encuestadores identificaran las preguntas más difíciles del cuestionario, poniendo en ellas más cautela en la fase de trabajo de campo. También se habituaron a las reacciones y preguntas de los respondentes que, de forma más o menos sistemática, se producían ante ciertos items, esto sirvió para que se acordaran algunas pautas uniformes entre los entrevistadores que dieron solución ante tales situaciones.

Después de esta fase pretest, los encuestadores realizaban la entrevista en un tiempo más reducido, en promedio fue de 20-25 minutos. Con el fin de no interrumpir el curso de la entrevista, los comentarios extensos se anotaban inmediatamente después de finalizar ésta, en otro lugar más tranquilo. Ninguno de los sujetos entrevistados en esta fase fueron incluidos en el estudio.

II. 5. TRABAJO DE CAMPO.

La fase de realización de las encuestas se inició la segunda semana de Enero de 1987 y finalizó la primera semana de Agosto del mismo año.

Para localizar a los casos se disponía de un listado con sus nombres, direcciones y el médico ó institución que realizó la declaración. En los enfermos declarados en los primeros meses de 1986 los encuestadores se desplazaron a su domicilio para entrevistarlos, los casos que aún estaban en tratamiento y acudían periódicamente a las consultas ambulatorias, utilizando los libros de citaciones, se controlaba la fecha de la próxima revisión, y un encuestador se desplazaba ese día para realizar la encuesta;

por último los casos que se declararon durante las fechas en las que se realizó el trabajo de campo, y el enfermo aún estaba hospitalizado, la entrevista se realizó durante su estancia en el hospital. En la tabla 10 se describen los lugares en los cuales se realizó la encuesta a los 199 casos.

Para realizar la entrevista a los testigos se procedió de la siguiente forma: se enviaba una carta, tanto a los titulares como a los tres reservas, ver anexo IV, en la que informaba del motivo del estudio, quién lo realizaba, y la forma en que fue seleccionado, y se anunciaba que un médico se desplazaría a su dirección para realizar la entrevista. Las cartas se fueron mandando de forma que la entrevista se realizaba en el plazo de una semana de haber recibido la carta. Los entrevistadores disponían para localizar a los testigos de fichas en las que constaba: el nombre, edad, y dirección, en estas mismas fichas se anotaban las incidencias surgidas en la localización, ver anexo V. Los encuestadores en caso de no encontrar a nadie en el domicilio en la primera visita, preguntaban a los vecinos acerca del horario del sujeto, ó hacían dos visitas más a horas distintas en las que era previsible que estuviera, si a pesar de esto no era localizado se pasaba al primer reserva.

Todos los días los encuestadores se reunían con el responsable de la supervisión del trabajo de campo (el autor de la tesis), para comentar las incidencias surgidas, y éste último codificaba los items de la encuesta. El supervisor era responsable de vigilar por el control de la calidad de las encuestas, y de mantener la uniformidad de criterios entre los entrevistadores, para lo cual se realizaban sesiones semanales con la presencia de todos los encuestadores.

Además de esta fase en la que se realizaban las encuestas, se revisaron todas las historias clínicas de los enfermos declarados de TBC, para confirmar que cumplían los criterios de admisión en el estudio, esta labor fue realizada por el autor de la tesis. Para esta labor se utilizó una ficha, ver anexo VI, en la que se recogían : resultados del examen en fresco del esputo, del cultivo de esputo, del informe de la radio-

logía del tórax , del test de la tuberculina, del examen anatomopatológico; también se registraba la localización de la enfermedad (27). La fase de revisión de historias fue posterior a la entrevista, éste es el motivo por el cual la serie inicial de 203 casos quedó reducida a 199, al quedar excluidos 4 casos tras revisar sus historias clínicas.

II.6. ANALISIS ESTADISTICO.

II.6.1 Medida de la fuerza de la asociación

Como se expuso en la sección I.4 (pag. 63) el interés principal de esta tesis se centra en valorar el efecto de la exposición a ciertas variables independientes en el riesgo de padecer TBC. Para este fin, en los estudios de casos y testigos, la *razón de ventaja* , (en inglés : "odds ratio" , OR) es la medida más apropiada (312, 313) . La OR es una medida de la asociación que está estrechamente relacionada con el riesgo relativo, como demostró Cornfield J. (314) en un artículo que marcó un hito en la historia del análisis de los estudios de casos y testigos, al probar que el riesgo relativo puede ser estimado tanto a partir del diseño de cohortes como de casos y controles. Habitualmente se designa la OR por la letras griega ψ (psi), y su cálculo se hace a través de la fórmula:

	Casos	Testigos	Total	
Exposición				
Si	a	b	M_1	
No	c	d	M_2	$\psi = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$
Total	N_1	N_2	N	

Esta medida de la fuerza de la asociación, tiene varias propiedades que justifican su amplia utilización en los estudios de casos y testigos (312,313) : es útil para valorar el grado en el cual una asociación puede ser explicada por la presencia de otros factores, también es un indicador de la especificidad de la asociación con una determinada variedad de enfermedad, es decir es sensible al perfeccionamiento en la clasificación de la enfermedad.

II.6.2. **Test de significación** : varios métodos se han propuesto como test de hipótesis, de todos ellos el más utilizado por su simplicidad en el cálculo es el método de Mantel y Haenszel (315, 316, 317). Su cálculo es por la fórmula :

$$\chi^2 = \frac{[|a - E(a)| - 1/2]^2}{V(a)}$$

Donde:

a = número de casos expuestos.

$E_{(a)}$ = número esperado de casos expuestos si los totales marginales de la tabla se mantuvieran fijos.

$V_{(a)}$ = Varianza del número de casos expuestos (a) cuando los totales marginales de la tabla 2x2 se mantienen fijos y la verdadera OR fuera ψ .

Los valores $E_{(a)}$ y $V_{(a)}$ se calculan a través de las fórmulas:

$$E_{(a)} = \frac{N_1 \cdot M_1}{N_1} \quad V_{(a)} = \frac{N_1 \cdot N_2 \cdot M_1 \cdot M_2}{N_1^2 (N_1 - 1)}$$

Este método tiene la ventaja de que la fórmula no resulta afectada cuando hay alguna casilla con frecuencia cero.

II.6.3. Intervalo de confianza (IC): existen varios métodos para estimar el intervalo de confianza de la OR. Básicamente podemos dividir los procedimientos para el cálculo de los IC en dos grupos: métodos exactos y métodos aproximados (318). Los métodos para calcular exactamente el IC son extraordinariamente complicados y requieren un programa de computador. Los métodos aproximados por otra parte ofrecen una aproximación razonablemente buena a los calculados con los métodos exactos y son más fáciles de obtener.

Entre los métodos aproximados se encuentran, entre otros (316, 317, 318): el método de Cornfield, el método de Woolf, el método de Miettinen, y más recientemente el método descrito por Robins et al. (318).

No existen diferencias apreciables entre los intervalos de confianza calculados por medio de estos diferentes métodos (316). Nosotros hemos utilizado el método de Miettinen que utiliza el valor de χ^2 de Mantel-Haenszel (Ver apartado II.6.1) para su cálculo. Este es un método muy simple que se calcula de la siguiente forma (317):

$$\text{Límite de confianza inferior} = \text{OR} (1 - Z_{\alpha/2} / \chi)$$

$$\text{Límite de confianza superior} = \text{OR} (1 + Z_{\alpha/2} / \chi)$$

II.6.4. Análisis crudo: el tratamiento inicial de los datos debe incluir, siguiendo la metodología descrita por Breslow NE y Day NE (319), una descripción de la distribución entre casos y entre testigos de las diferentes variables incluidas en el estudio, tal descripción es recomendable presentarla separadamente para para casos y testigos. En esta fase inicial es aconsejable describir también otros factores que puedan afectar la generalización de los resultados del estudio, tales como edad, sexo, lugar de nacimiento, hospital en el que fueron atendidos, etc... El objetivo de esta descripción es que: " no se debe olvidar que los resultados referidos a la muestra es-

tudiada y la generalización de estos resultados habitualmente dependen de argumentos no estadístico" (319).

El análisis crudo, también llamado análisis simple (320), es decir el que se realiza considerando únicamente la relación entre la enfermedad y la variable de exposición dicotomizada (expuesto, no expuesto) y sin tener en cuenta el efecto que otras variables extrañas pudieran tener en la relación exposición-enfermedad. No hay duda de que una detallada discusión de este análisis crudo es obligado (320) por varios motivos, en primer lugar ayuda a decidir si determinadas variables realmente afectan la relación exposición-enfermedad, comparando el efecto sin tener en cuenta tales variables, análisis crudo, con el efecto después de de controlar ó ajustar para dichas variables (a través de un análisis estratificado, o métodos multivariados); en segundo la comprensión de las relaciones individuales de cada una de las variables de exposición con la enfermedad, es un paso previo necesario para poder apreciar la totalidad de las relaciones exposición-enfermedad que se derivan del análisis estratificado.

En este análisis crudo en el cual se estudia cada factor de riesgo separadamente, los parámetros utilizados en la descripción serán diferentes dependiendo del tipo de variable estudiada (319). Para variables dicotómicas, la construcción de una tabla de doble entrada relativa a la exposición y el estatus de enfermedad, la frecuencia de exposición entre controles, junto con una estimación del riesgo relativo y el correspondiente intervalo de confianza, proporciona un completo resumen de los datos.

Para variables cualitativas, tras seleccionar un punto de referencia que sirva para calcular el riesgo de los otros niveles con respecto a nivel de referencia, se estima el riesgo relativo y su intervalo de confianza. Finalmente en las variables cuantitativas se puede proceder de dos formas, bien convertirlas en variables categóricas ordinales (estableciendo intervalos en la escala de medida), o bien tratarlas como variables continuas. En este estadio inicial del análisis se emplea habitualmente la primera opción.

Un aspecto importante que hay que considerar en el proceso de elegir el agrupamiento de las diferentes categorías de las variables continuas, es el hecho de que el objetivo principal debe ser el mostrar el rango completo de variación del riesgo asociado con la variable en estudio, y también determinar el grado en el cual se puede demostrar un efecto dosis-respuesta. Para conseguir este objetivo se han propuesto algunos principios generales (319):

a) Una categoría pura de no-expuestos es el mejor punto de referencia si el número de sujetos es adecuado (por ejemplo más de cinco o diez sujetos en cada uno de los grupos de casos y testigos).

b) La dicotomización puede ocultar más información de la que descubre.

c) La utilización de más de cinco o seis niveles de exposición rara vez añade información acerca de los datos. Para demostrar una tendencia del riesgo con la exposición habitualmente es suficiente con cinco categorías. Tres niveles son suficientes, si los datos son escasos, para demostrar un ligero incremento del efecto al incrementar la exposición.

En este sentido cuando se consideró que la dicotomización de la variable no era aconsejable (apartado b), se siguieron los principios anteriormente mencionados (apartados a y c).

En las variables cuantitativas y cualitativas ordinales, se realizó además un test para detectar tendencia en el riesgo de enfermedad a medida que aumentaba el nivel de exposición. Para ello se utilizó el test descrito por Mantel N. (316, 317). Cuyo cálculo se realiza de la siguiente forma.

Niveles de exposición	Casos	Testigos	Total
x_0	a_0	b_0	m_0
x_1	a_1	b_1	m_1
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
x_k	a_k	b_k	m_k
Total	n_1	n_2	n

En primer lugar se calcula:

$$T_1 = \sum a_i \cdot x_i \quad T_2 = \sum m_i \cdot x_i \quad T_3 = \sum m_i \cdot x_i^2$$

Posteriormente se computa la varianza de a_k (número de casos expuestos en los niveles K de la variable)

$$V = \frac{n_1 \cdot n_2 (n T_3 - T_2^2)}{n^2 (n - 1)}$$

Finalmente el test de chi cuadrado con un grado de libertad para testar la tendencia del efecto dosis respuesta es calculado por la fórmula:

$$\chi^2 = \frac{[T_1 - (\frac{n_1 T_2}{n})]^2}{V}$$

Cuando se considera apropiado, es decir en los casos en los que el efecto es uniforme a través de los estratos, se debe hacer una estimación global del efecto (sumarizado o de conjunto) (316, 317, 320, 321). Para lo cual se ponderan las estimaciones de el efecto en cada estrato, dando mayor peso a las estimaciones específicas



por estrato con menor variabilidad debida al azar. Mantel y Haenszel en 1959, propusieron una fórmula sencilla y fácil de aplicar, no contiene ninguna transformación logarítmica, y cuyo cálculo se hace por medio de la fórmula:

$$\hat{\psi}_{mh} = \frac{\sum \frac{a_i \cdot d_i}{n_i}}{\sum \frac{b_i \cdot c_i}{n_i}}$$

II.6.5. ANALISIS ESTRATIFICADO

La siguiente etapa en el análisis de los datos, después del análisis crudo, es el análisis estratificado. La estratificación consiste en organizar a los sujetos estudiados en subgrupos, para lo cual se divide cada una de las variables en estudio en categorías, cada una de estas categorías o combinaciones de categorías de distintas variables constituyen un *strato*.

Varios de los procedimientos descritos en la sección anterior (comprobación del efecto dosis-respuesta, estimación global del efecto) son utilizados en el análisis estratificado, y algunos autores consideran que su empleo pertenece no al análisis crudo sino al estratificado (320, 321).

El empleo de la estratificación tiene un doble objetivo, por una parte evaluar y eliminar la *confusión* (confounding en inglés), por otra valorar y describir la *modificación del efecto* (320).

La confusión es el resultado de la acción de una variable extraña que, total o parcialmente explica el aparente efecto de la variable de exposición en estudio (312), para valorar la existencia de confusión se compara la estimación bruta del efecto con la obtenida una vez que la confusión ha sido eliminada (es decir tras la estratifica-

ción), si estas dos estimaciones son diferentes se considera que existe confusión de un factor sobre el otro.

La modificación del efecto se refiere a la modificación en la estimación del efecto de una exposición sobre una enfermedad, según el valor que tome una tercera variable que recibe el nombre de modificadora del efecto (320), la forma de evaluar si existe o no modificación del efecto de una variable sobre otra consiste en comparar los efectos específicos de una variable en cada uno de los estratos de la otra, si el efecto en cada uno de los estratos es diferente, se dice que existe efecto de modificación. La modificación del efecto es un fenómeno "natural" que existe, independientemente del diseño del estudio, es un fenómeno, por lo tanto, que interesa describir.

Una descripción esquemática de la forma de conducir el análisis estratificado es la descrita por Kleimbaum D.G. (321), este autor identifica cinco etapas:

Etapas:
Etapa 1: establecer las categorías dentro de cada una de las variables que serán incluidas en el análisis.

Etapa 2: teniendo en cuenta las categorías definidas en la etapa 1, combinar las categorías de las variables que interese controlar; a cada una de estas combinaciones se la denomina *estrato*

Etapa 3: realizar un análisis crudo en cada estrato, utilizando un estimador del efecto (O R), y el test de χ^2 Mantel-Haenszel para comprobar si este efecto es significativamente distinto de 1.

Etapa 4: si se considera pertinente, realizar e interpretar un test para asociación entre exposición y enfermedad que sumalice la información contenida en los diferentes estratos. Utilizando la extensión del test de Mantel-Haenszel para datos estratificados.

Etapa 5: si se considera pertinente, sumarizar la información del efecto contenida en los diferentes estratos a través de un test de estimación puntual o un test de estimación de intervalo.

II. 6. 6. ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA

Si el objetivo de un estudio de casos y testigos es explorar el efecto de un conjunto amplio de variables, el análisis estratificado se vuelve impracticable a medida que el número de variables o el número de subcategorías dentro de cada variable aumenta y se pretende controlar simultáneamente el efecto de todas ellas. En esta situación el abordaje multivariado es una alternativa útil (323). Dentro de las diferentes posibilidades de análisis multivariado, el más ampliamente utilizado en los estudios de casos y testigos es el análisis de regresión lineal logística (323-326).

El modelo logístico establece que la probabilidad de enfermar (p_x) depende de un conjunto de variables x_1, x_2, x_p , que puede ser expresado a través de la siguiente ecuación (327).

$$p_x = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}}$$

En la cual α representa la probabilidad de enfermar de un individuo en el que el conjunto de variables x_1, x_2, \dots, x_p , toman el valor de 0, y los parámetros β representan el efecto de cada una de las variables x en el riesgo (probabilidad) de enfermar.

La probabilidad de no enfermar ($1-p_x$) es:

$$1 - p_x = 1 - \left[\frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}} \right] = \frac{e^{-(\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}}$$

Calculando la "odds" de enfermedad, (la probabilidad de que un evento ocurra dividido por la probabilidad de que el evento no ocurra) obtenemos:

$$\frac{p_x}{1 - p_x} = \frac{1}{e^{-(\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}} = e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p}$$

Si quisiéramos calcular la odds ratio de la enfermedad, en los individuos en los que $x_1 = 1$ (expuestos), en relación a aquellos que $x_1 = 0$ (no expuestos), tendríamos:

$$\text{Odds ratio} = \frac{e^{(\alpha + \beta_1 + \dots + \beta_p x_p)}}{e^{(\alpha + 0 + \dots + \beta_p x_p)}}$$

$$= e^{(\alpha + \beta_1 + \dots + \beta_p x_p) - (\alpha + 0 + \dots + \beta_p x_p)} = e^{\beta_1}$$

Es decir $OR = e^{\beta_1}$, o su equivalente $\ln OR = \beta_1$

Por lo tanto el antilogaritmo del coeficiente β_1 de una variable independiente binaria 0/1 en un modelo de regresión logística constituye un estimado de la OR. (323).

Para el cálculo de los parámetros β_i utilizamos la estimación de máxima verosimilitud utilizando el paquete estadístico BMDP (228).

Intervalo de confianza: para construir un intervalo de confianza para la OR se procede de la siguiente forma:

$$e^{\beta_i \pm Z_{\alpha} \sqrt{\sigma_i}}$$

Siendo σ_i la varianza de β_i . Este es el método descrito por Miettinen, es un método simple y se puede hallar con una calculadora de bolsillo (325).

Nivel de significación: Para comprobar si la estimación de la OR calculada a través del análisis de regresión logística, difiere significativamente de 1, se somete a hipótesis si la aparente asociación ($\beta \neq 0$) es estadísticamente significativa. Si el parámetro β_i difiere significativamente de cero, entonces e^β difiere significativamente de la unidad. Para testar esta hipótesis podemos basarnos en la siguiente fórmula (325, 326):

$$\chi_q^2 = 2 [\ln L_1 - \ln L_2]$$

En la que L_1 y L_2 representan las funciones de verosimilitud máxima de las hipótesis nula y alternativa, y q son los grados de libertad.

Importancia relativa de las variables: si nuestro interés es conocer que variables son las que más influyen en el riesgo de enfermar, la magnitud de los parámetros β_i no necesariamente nos indica cuales son estas variables, ya que el parámetro β_i depende de las unidades en las que hayamos medido la variable x_i (327). La importancia relativa de las variables tiene que ser por tanto comparada en términos de coeficientes estandarizados (325), un procedimiento simple consiste en comparar los valores $\beta_i \cdot \sigma_i$, siendo σ_i la desviación estándar de la variable x . De esta forma comparando $\beta_1 \cdot \sigma_1$ con $\beta_2 \cdot \sigma_2$, etc, podemos determinar la variable x que más afecta a la OR de la enfermedad.

III RESULTADOS

III. 1. DATOS RELACIONADOS CON EL DISEÑO DEL ESTUDIO

Momento en el que se realiza la encuesta a los casos : ya se ha comentado que se incluyeron en el estudio los enfermos declarados durante el año 1986 y los cinco primeros meses de 1987, debido a que el trabajo de campo se desarrolló entre los meses de enero y agosto de 1987, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la entrevista no fué el mismo para todos los casos. En la tabla 11 se muestran los intervalos de tiempo en los que se realizaron las encuestas en cada uno de los sujetos en relación al momento del diagnóstico. En la mayor parte de los casos (52%), la encuesta se realizó dentro de los 6 meses siguientes al diagnóstico de la enfermedad. De los individuos entrevistados entre los seis meses y un año siguientes al diagnóstico el 13,6% habían finalizado el tratamiento anti-TBC en el momento en que fueron entrevistados. Por otra parte, dos sujetos aunque fueron declarados como enfermos TBC, en el momento de realizarles la encuesta estaban pendientes del resultado del cultivo, que posteriormente dió un resultado positivo.

Fechas de las entrevistas: durante los dos primeros meses, enero y febrero, sólo se realizaron entrevistas a los casos. Por el contrario en los dos últimos meses, julio y agosto, solamente se entrevistaron testigos (a excepción de un caso en el mes de julio). En la tabla 12 y figura 3 se aprecia como, en líneas generales, las encuestas casos y controles se realizaron de forma simultánea en el tiempo, predominando las encuestas de los casos al inicio del estudio, y las de los testigos al final. Esto

se debió a que los testigos estaban apareados con los casos en las variables, edad, sexo y municipio de residencia, por lo tanto sólo después de tener un número apropiado de casos se procedió a iniciar el estudio de sus correspondientes testigos.

Lugar en el que se realizó la entrevista: como se ha comentado previamente (véase sección II.5, pag. 85), el 70% de los casos fueron entrevistados bien en el hospital durante su ingreso, bien en las consultas ambulatorias posteriores, tabla 10. Los restantes casos fueron vistos en su domicilio (23,1%), y un pequeño porcentaje, el 6,5, en otros lugares como: el trabajo, cafeterías, etc.

Los testigos sin embargo se entrevistaron mayoritariamente en su domicilio, un 95% aproximadamente; el 5% restante se realizó en otros emplazamientos.

Número de encuestas por entrevistador: los seis encuestadores realizaron entrevistas tanto a los casos como a los testigos, aunque la proporción no fue la misma en cada uno de ellos. En la tabla 13 se aprecia el número y el porcentaje de encuestas realizadas por los encuestadores a los casos y a los testigos. Se aprecia que los encuestadores 1 y 3 realizaron más encuestas a casos, mientras que los encuestadores 5 y 6 lo hicieron más a testigos, finalmente los encuestadores 2 y 4 el porcentaje de encuestas a casos y testigos fue muy similar.

En la figura 4 se muestra el porcentaje de entrevistas realizadas por cada uno, sobre el total de sujetos estudiados, se aprecia que, excepto los entrevistadores 2 y 4 que realizaron un número de entrevistas sensiblemente mayor que los demás, el resto de los entrevistadores realizaron un número muy similar de encuestas.

III. 2. COMPARABILIDAD DE LAS SERIES DE CASOS Y TESTIGOS

Las series de casos y testigos estaban ambas basadas en la población general de Cantabria, según se comentó al hablar de las fuentes de datos de ambas series.

Además estaban apareadas en las variables: edad, sexo y lugar de residencia. Los

datos referidos a estas variables en las series de casos y testigos fue de la siguiente forma.

Edad : en los mayores de 20 años se apareó a los sujetos dentro del mismo grupo de cinco años, mientras que a los menores de dicha edad en grupos de dos años. Finalmente la media de edad en el grupo de casos fué de 40,5 años ($DE \pm 20,1$), y en los testigos la media fué 41,2 años ($DE \pm 20,4$), no existiendo diferencias significativas en cuanto a la edad en ambas series.

Sexo : en esta variable inicialmente las dos series tenían exactamente el mismo número de hombres que de mujeres, sin embargo al ser excluidos cuatro sujetos de la serie de casos, todos ellos varones, los testigos tienen en su serie cuatro hombres más. No obstante debido a que el estudio está basado en el total de la población de Cantabria, es posible calcular la incidencia de casos en ambos sexos tomando como denominador al total de varones y mujeres de la región.

Lugar de residencia : la serie inicial de testigos tenía una composición idéntica a la de casos, en cuanto a la variable lugar de residencia, sin embargo la exclusión de los cuatro casos (que pertenecían 2 al medio rural, 1 al urbano y 1 al semiurbano), hizo que las series variaran discretamente en su composición con respecto al lugar de residencia.

III.3. ANALISIS CRUDO

III. 3.1. EDAD, SEXO, LUGAR DE RESIDENCIA

Edad: debido a que ésta era una de las variables utilizadas en el emparejamiento de casos y testigos, no hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de la edad en ambas series. Sin embargo calculando las tasas específicas por edad de incidencia anual de TBC en Cantabria (utilizando como numerador todos los casos decla-

rados durante 1986 y como denominador la población total de Cantabria), se observa que la incidencia es muy diferente en los distintos grupos etarios. En la tabla 14 y figura 5 se representan las tasas de incidencia anual de TBC por grupos etarios, destaca que en las edades comprendidas entre los 20-50 años se produce un pico de alta frecuencia, que es máximo en las edades de 20-29 años, también se observa que a partir de los 60 años las tasas, de incidencia aumentan progresivamente a medida que aumenta la edad.

Sexo : al igual que la edad, no hubo diferencias entre ambas series al ser ésta una de las tres variables utilizadas en el apareamiento. La razón entre varones y mujeres en la serie de casos fué de 3,2 varones por cada mujer. Calculando las tasas de incidencia por sexos en Cantabria durante el año 1986 se obtiene que en los varones fué de 41,7 casos por 10^5 hab., mientras que en las mujeres la tasa fué de 11,9 casos por 10^5 hab., es decir una tasa en los varones 3,5 veces superior. Por lo tanto la TBC es algo más de tres veces más frecuente en los varones que en las mujeres.

Lugar de residencia: en esta tercera variable de emparejamiento, para describir la distribución geográfica de la TBC, recurriremos como en las dos variables anteriores al cálculo de las tasas de incidencia referidas a las poblaciones de los distintos municipios.

Las tasas de incidencia en los medios urbanos, semiurbanos y rurales, se muestra en la tabla 15, en ella se aprecia que las tasas más bajas corresponden al medio rural, las más altas al medio urbano y el medio semiurbano tiene unas cifras intermedias entre las dos anteriores, parece que a medida que aumenta la urbanización, también aumenta la incidencia de TBC.

De los 102 municipios que integran Cantabria, durante 1986 se declararon casos de TBC en 31 de ellos. En la tabla 16 se representan las tasas de incidencia ($\times 10^5$ hab.) durante 1986 en los municipios de Cantabria. En la zona urbana se aprecia que de

las dos ciudades de la región, Santander ($26,3 \times 10^5$ hab) tiene unas tasas superiores a las de Torrelavega ($15,3 \times 10^5$ hab.) siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$).

Entre los municipios de la zona semiurbana, es de subrayar las altas tasas detectadas en Laredo ($92,9 \times 10^5$ hab.) y Santoña ($63,6 \times 10^5$ hab.), municipios que además están muy próximos geográficamente.

Finalmente, en la zona rural es importante destacar que en la mayor parte de los municipios no se declararon casos de TBC. Entre los municipios que si lo hicieron, las tasas son muy heterogéneas. En parte debidas a que un solo caso declarado en un municipio de escasa población hace que la tasa calculada sea desproporcionadamente alta. Agrupando los municipios cuya población era inferior a 1.000 habitantes con otros limítrofes de características socioeconómicas y culturales semejantes, se obtiene la distribución geográfica de las tasas de incidencia de TBC para 1986 que muestra la figura 6.

III.3.2. PESO Y TALLA

Las medidas de tendencia central y de dispersión, referidas al peso y talla de las series de casos y testigos se muestra en la tabla 17. En ella se aprecia que los pesos de la serie casos son significativamente menores que los de sus respectivos testigos ($p < 0,001$); sin embargo en lo que se refiere a la talla no existen diferencias significativas entre ambas series. Utilizando el Índice de Masa Corporal, y dicotomizando esta variable de exposición según los sujetos tengan un IMC superior o inferior a la media aritmética de dicho índice en los testigos ($23,9 \text{ Kgr/m}^2$), los sujetos quedan clasificados como se muestra en la tabla 18. La OR de los individuos con un IMC inferior a la media es de 2,76, esta OR es significativamente distinta de 1 ($p < 0,001$). intervalo de confianza entre 1,82 y 4,16.

Si utilizamos como punto de corte para definir la exposición no la media aritméti-

ca del IMC, sino el IMC inferior 10% de la media de IMC, es decir inferior a 21,5, se obtienen los resultados que se muestran en la tabla 19. La OR de los sujetos cuyo IMC es inferior al 10% de la media es de 3,14 ($p < 0,001$) con IC entre 1,03 y 4,81.

III.3.3. ESTADO CIVIL, LUGAR DE NACIMIENTO, MIGRACIONES.

Estado civil : no existen diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de padecer TBC entre los diferentes estados civiles considerados: solteros, casados, separados, divorciados y viudos. ($p = 0,2061$). Los casados presentan menor riesgo que los solteros y estos menos que los divorciados y separados, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas. Los resultados quedan resumidos en la tabla 20.

Lugar de nacimiento: no existen diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de padecer TBC según el lugar de origen de los sujetos dentro de nuestro país ($p = 0,6950$). Además los nacidos fuera de España y residentes en Cantabria no tienen más riesgo de contraer TBC que los nacidos en nuestro país y que residen en Cantabria. La distribución de los sujetos según su lugar de origen se muestra en la tabla 21, en la que se aprecia la gran similitud de las dos series, casos y testigos, en relación al lugar de origen.

Migraciones : no encontramos diferencias en el riesgo de TBC asociadas al número de residencias en las que había vivido el sujeto con anterioridad. Como en la variable comentada anteriormente, lugar de nacimiento, la distribución de los sujetos de ambas series según el número de residencias anteriores fué muy similar, tabla 22.

En cuanto a los patrones de emigración, tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre casos y testigos, a excepción quizá de la mayor tendencia de los testigos a emigrar de un medio semiurbano a otro semiurbano, y de uno rural a otro rural, es decir a emigrar pero a otra residencia de las mismas características demográficas que las de su origen. No se aprecia que la emigración de las zonas semiurbanas o rurales hacia las urbanas conlleve un mayor riesgo de TBC. Es-

tos patrones de emigración se muestran en las tablas 23 y 24.

III. 3.4. VARIABLES SOCIO-ECONOMICAS

Nivel de educación : existen importantes diferencias en el nivel educativo entre los casos y sus respectivos testigos, estas diferencias son significativas, $p= 0,0003$ con chi cuadrado y $p= 0,0001$ con chi cuadrado de verosimilitud máxima. En la categoría más alta, graduados superiores, están incluidos casi el 10% de los testigos mientras que a esta categoría pertenecen el 5,5% de los casos. Inversamente en la categoría de nivel educativo más bajo, los analfabetos, están incluidos un 2% de los testigos, y el 4,5% de los casos. Es decir existe un aumento del riesgo a medida que disminuye el nivel educativo de los sujetos, tabla 25, además esta tendencia es estadísticamente significativa con un test de tendencia lineal $p= 0,0001$.

Profesión : existe una asociación inversa entre el nivel ocupacional y el riesgo de presentar TBC. En la tabla 26 se observa que a medida que disminuye el estatus profesional hacia los niveles menos cualificados, el riesgo de TBC aumenta significativamente, $p< 0,00001$ con chi cuadrado, con una tendencia lineal también significativa, $p< 0,00001$.

Ingresos: también en esta variable existe una asociación inversa entre el nivel de ingresos y el riesgo de TBC, tabla 27. A la categoría de ingresos inferior a treinta mil pesetas pertenecen el 16% de la serie de casos y el 5% de los testigos. Por el contrario en la categoría de ingresos más alto, superior a doscientas mil pesetas, no incluye a ningún caso, mientras que en esta misma categoría están integrados el 5% de los testigos. Estas diferencias son significativas ($p< 0,0001$), con un test para tendencia lineal, al aumento del riesgo a medida que disminuye el nivel de ingresos, estadísticamente significativa ($p< 0,0001$).

Vivienda: en este cuarto indicador socioeconómico igualmente se comprobaron diferencias entre los casos y los testigos, como se muestra en la tabla 28, los sujetos que pertenecían a los grupos más bajos eran el 20% de los casos, y tan sólo el 6% aproximadamente de los testigos. Por otra parte en las tres categorías de viviendas indicativas de un nivel SE más alto comprendía el 7% de los casos y el 18% de los testigos. Estas diferencias eran significativas, $p= 0,004$ con chi cuadrado y $p= 0,0005$ con chi cuadrado de verosimilitud máxima. El test para detectar tendencia lineal de aumento del riesgo a medida que disminuía la calidad de la vivienda fue significativo $p< 0,001$.

Zona de residencia: en la tabla 29 se aprecia que a las tres categorías de zona de residencia de estatus más alto pertenecen el 5% de los casos y el 12% de los testigos, mientras que en las dos categorías de residencia más baja pertenecen el 17% de los casos y el 3% de los testigos, estas diferencias son significativas ($p< 0,001$). Es decir a medida que disminuye la calificación SE de la zona de residencia aumenta el riesgo de TBC, presentando una tendencia lineal estadísticamente significativa ($p< 0,0001$).

Forma en la que se efectúan los ingresos: la clasificación de los sujetos según la forma en la que se efectúan los ingresos se muestra en la tabla 30, se aprecia que en las dos categorías de nivel SE más alto no están incluidos ningún caso ni ningún testigo, en las dos categorías de nivel SE más bajo pertenecen el 19% de los casos y solamente el 0,5% de los testigos. En ambas series, la mayoría de los sujetos estaban clasificados en la categoría "sueldo mensual", el 62% de los casos y el 76% de los testigos. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p< 0,001$), y muestra una tendencia al aumento del riesgo a medida que disminuye la categoría que es también significativa ($p< 0,0001$).

Estatus socioeconómico: finalmente esta variable que estaba compuesta por la suma de las puntuaciones que los sujetos habían obtenido en los ítems 12, 13, 14,

15, 16 y 17. En la tabla 31 se muestran los sujetos clasificados en cinco categorías de puntuación. Al igual que en todas las variables indicativas de nivel SE, anteriormente comentadas, se observa una asociación entre el riesgo de TBC y las categorías de estatus SE bajo que es estadísticamente significativa ($p < 0,00001$), además, como en los items anteriores existe una tendencia lineal al aumento de riesgo a medida que disminuye el estatus SE ($p < 0,00001$).

En la figura 7 están representadas las tasas de incidencia de TBC para cada una de las cinco categorías de estatus SE, asumiendo que en la población general de Cantabria las categorías de estatus SE guarden la misma proporción que la observada en la serie de testigos del estudio. Se aprecia como las tasas de incidencia aumentan a medida que disminuye el estatus SE (es decir a medida que aumenta su puntuación en este item), y se aprecia un ascenso brusco en la tasa de incidencia correspondiente a la categoría más baja de estatus SE, que es desproporcionadamente alta si se compara con la tendencia mantenida entre las categorías precedentes; de esta forma mientras existe una diferencia de tasas entre las dos categorías de estatus más alto de aproximadamente el doble (15 v.s 7), entre las categorías de estatus más bajas hay una diferencia de catorce veces (918 v.s 65).

Ocupación y estudios de los padres: similares relaciones se encuentran en los antecedentes socioeconómicos y socioculturales de los padres: los hijos de personas con nivel profesional y de estudios bajos presentaban mayor riesgo que los de niveles más favorecidos. También presentaban ambas variables un test para tendencia lineal del efecto significativo ($p < 0,00001$).

Hacinamiento: no se encontró que los sujetos que viven en condiciones de hacinamiento tengan un riesgo significativamente mayor que los que viven no hacinados.

III.3.5. HABITOS TOXICOS

Consumo de alcohol: los exbebedores presentan mayor riesgo que los no bebedores, OR= 3,53, con una significación $p= 0,044$, pero con límites imprecisos, IC entre 0,88 y 16,41.

Analizando los resultados de los no bebedores en relación a las distintas categorías de consumo de alcohol, tabla 32, se aprecia que el riesgo de TBC en los bebedores se inicia a partir de la categoría 61-80 gr/día de consumo de alcohol con una OR= 1,50, y sobre todo a partir de los sujetos con una ingesta superior a 80 gr/día, con una OR= 3,27 ($p < 0,00001$), presentando una tendencia lineal al aumento del riesgo a medida que aumenta la ingesta de alcohol estadísticamente significativa ($p < 0,00001$).

Consumo de tabaco: a diferencia de lo que se observaba en los exbebedores, en los exfumadores no se apreciaron diferencias significativas con respecto a los no fumadores en el riesgo de TBC ($p= 0,14$).

Sin embargo, como se aprecia en la tabla 33, si había diferencias significativas en ambas series, casos y testigos, en cuanto al consumo de tabaco expresado en cigarrillos/día ($p= 0,00001$), con una tendencia lineal directa también significativa ($p < 0,00001$). El riesgo comienza a ser detectado a partir de la categoría 6-20 cigarrillos/día con una OR= 1,58, y sobre todo en los fumadores de más de 30 cigarrillos/día con una OR= 4,17. Debido a que el consumo de alcohol y tabaco es previsible que estén estrechamente asociados, es necesario realizar un análisis de multicolinealidad (ver sección III. 3. 5) para comprobar si ambas variables son factores de riesgo independientes de la TBC.

Consumo de heroína: en la tabla 34 se muestran los resultados en relación al consumo de heroína, se aprecia que entre los casos el 5,5% consumen heroína, mien-

tras que entre los testigos este consumo es inferior al 1%. La OR de los heroinómanos es de 5,88 ($p= 0,01$), con un IC entre 1,21 y 38,93.

III.3.6. ANTECEDENTES FAMILIARES Y VACUNACION CON BCG

Antecedentes y convivencia con familiares TBC: los antecedentes familiares de TBC constituyen otro factor de riesgo, OR= 3,08 ($p< 0,00001$), con IC que oscila entre 1,86 y 5,10. Además los sujetos con antecedentes antiguos tenían un OR= 2,68, mientras que los sujetos con antecedentes actuales, menos de dos años, la OR era de 13,68. En cuanto a los antecedentes de convivencia con familiares TBC, aunque había un mayor riesgo entre los sujetos que sí habían convivido, este no era significativamente distinto de 1 ($p= 0,268$).

Vacunación con BCG: en la tabla 35 se presentan los resultados en relación al estatus de vacunación con BCG. Se aprecia que la vacunación se presenta como un factor de protección, OR= 0,632 ($p< 0,05$) con un IC entre 0,410 y 0,975.

III.3.7. ANTECEDENTES MEDICOS RELEVANTES

Antecedentes de enfermedades: en la tabla 36 se presentan los antecedentes de enfermedad en las series de casos y testigos. Se aprecia que el 15% de los casos tenían antecedentes de TBC (todos los testigos con antecedentes de TBC fueron excluidos del estudio).

Los casos presentaban con mayor frecuencia antecedentes de: neumonía, otras neumopatías (asma extrínseco, neumotórax, embolia de pulmón, etc), accidente cerebrovascular agudo y epilepsia; por el contrario entre los testigos fue más frecuente: la hepatitis, el cólico nefrítico, los antecedentes psiquiátricos y "otros antecedentes" (herpes zoster, gonorrea, desprendimiento de retina, pielonefritis, fiebre tifoidea, etc...). Finalmente entre los testigos había más sujetos sin antecedentes relevantes

de enfermedad que entre los casos (60% v.s 51%). Sin embargo, a excepción de los antecedentes de TBC, ninguna de estas diferencias observadas alcanzaron el nivel de significación estadística, en todos los casos se obtuvo una $p > 0,05$.

Antecedentes quirúrgicos relevantes: en la tabla 37 se presentan los antecedentes quirúrgicos de los sujetos, en ella se observa que entre los casos era más frecuente la ausencia de antecedentes quirúrgicos que entre los testigos, 57% y 50% respectivamente. También fue más frecuente entre los casos los antecedentes de gastrectomía 5,5% y de herniorrafía 9,6%, en comparación con los testigos que presentaron estos antecedentes con una frecuencia de 2,5 y 4,4% respectivamente. El resto de antecedentes fue más frecuente entre los testigos, incluida la categoría "otras operaciones" (hernia discal, menisquetomía, fístula anal, varices, cataratas, etc...).

Sin embargo ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa, resultando en todos los casos una $p > 0,05$.

Con respecto a los antecedentes traumatológicos, tabla 38, tampoco hubo diferencias significativas entre casos y testigos. El porcentaje de casos y testigos que no tenían antecedentes de traumatismos o estos no ocasionaron ninguna fractura fue prácticamente idéntica. Por otra parte en los casos fue más frecuente las fracturas que precisaron tratamiento quirúrgico, y en los testigos fue más frecuente las fracturas que precisaron tratamiento ortopédico.

Enfermedades crónicas: Los casos padecían con mayor frecuencia enfermedades crónicas que los testigos, a excepción del ulcus péptico no operado e hipertensión arterial, tabla 39. Es de destacar que de las enfermedades que se han descrito en la literatura asociadas a la TBC, en la presente serie de casos hemos encontrado: diabetes (6%), silicosis (2,5%), sarcoidosis (0,5%), portadores de anticuerpos anti VIH-III (2,5%), carcinoma de pulmón (1%), carcinoma de laringe (1%) y enfermedades linfoproliferativas (0,5%); sin embargo no encontramos que ningún caso padeciera: insuficiencia renal crónica, ni otras neoplasias, que también han sido asociadas a un

mayor riesgo de TBC.

Por otra parte 43 (21,6%) casos padecían bronquitis crónica, en comparación con 7 (3,5%) testigos, lo que supone una OR de 7,35 ($p < 0,0001$), IC entre 3,39 y 15,97.

Con respecto a la categoría "otras enfermedades", los testigos fueron clasificados con mayor frecuencia en esta categoría que los casos. Algunas de las enfermedades de esta categoría fueron: hipercolesterolemia, hernia de hiato, artritis reumatoide, asma, hiperuricemia y epilepsia. Con la excepción de la hipercolesterolemia, ninguna enfermedad de esta categoría se asoció significativamente ni a los casos ni a los testigos. La hipercolesterolemia la padecían 8 (4%) de los testigos y 1 (0,5%) de los casos ($p < 0,0001$).

Antecedentes de enfermedad utilizados como control: para controlar los posibles sesgos tanto del entrevistador como del entrevistado, sobre todo en los testigos, una vez finalizada la recogida de datos se seleccionó entre todos los antecedentes de enfermedades que fueron reportados por los sujetos algunos que, por no estar relacionados con la enfermedad en estudio, deberían de distribuirse con una frecuencia aproximadamente igual entre casos y testigos, si no existiera sesgo de recuerdo en el entrevistado, ni sesgo del entrevistador por buscar en los casos dichos antecedentes con más intensidad. Seleccionamos los antecedentes de: hepatitis, cólico nefrítico, apendicectomía, colecistectomía, fracturas que precisaron escayola, y fracturas que precisaron tratamiento quirúrgico; se calculó separadamente la frecuencia que cada uno de los seis encuestadores registró dichos antecedentes en sus encuestas, y debido a que había diferencias en el número de entrevistas realizadas por cada uno de ellos (figura 4 y tabla 13), se relacionó esta frecuencia con el número de encuestas realizadas a casos y testigos. Los resultados aparecen en la tabla 40 y figura 8, en ella se aprecia la correlación existente entre las dos variables, que se mantiene en todos los encuestadores, y también que no existe una diferencia entre casos y testigos en cuanto a un subregistro de antecedentes en los testigos.

III.3.8. OTRAS VARIABLES

Embarazo y puerperio: tampoco en estas dos variables encontramos diferencias significativas entre casos y testigos.

Enfermedades agudas: no se encontró asociación entre las enfermedades agudas recogidas en la entrevista y la TBC.

Tratamientos farmacológicos concomitantes: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de medicación de: inmunosupresores, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides. Ningún sujeto estaba en tratamiento con inmunosupresores. Entre los casos, 11 tomaban antiinflamatorios no esteroideos y 16 entre los testigos. En cuanto a los corticoides, 2 casos y 1 testigo los ingerían. Finalmente en la categoría "otras medicaciones" (fármacos no incluidos en las tres categorías mencionadas), los testigos declaraban tomar medicamentos con mayor frecuencia que los casos, 36% de los testigos en comparación con el 21% ($p < 0,01$).

Procedencia de instituciones cerradas: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,947$) entre las series en relación a la procedencia de los sujetos de instituciones cerradas: cárceles, psiquiátricos, asilos, etc... .

III.4. ANALISIS ESTRATIFICADO

III.4.1 CONTROLANDO LA VARIABLE SEXO

Los resultados del análisis estratificado por sexos se presentan en la tabla 41. A continuación se describen las categorías de las variables que entraron en el análisis, la categoría mencionada en primer lugar fue la considerada como categoría de "expuestos": estado civil (resto de estados civiles, casados), lugar de nacimiento

(fuera de Cantabria, Cantabria), nivel de educación (≥ 6 , ≤ 5), profesión (7, ≤ 6), ingresos (≤ 50.000 , > 50.000 ptas), tipo de vivienda (≥ 6 , ≤ 5), estatus SE (≥ 6 , ≤ 5), ocupación del padre (≥ 6 , ≤ 5), estudios del padre (≥ 6 , ≥ 5), exbebedor (exbebedor, no bebedor), consumo de alcohol (≥ 61 , ≤ 60), (exfumador, no fumador), consumo de tabaco (≥ 6 , ≤ 5), consumo de heroína (heroínómanos, no heroínómanos), gastrectomía (gastrectomizados, no gastrectomizados), diabéticos (diabéticos, no diabéticos), índice de Quetelet ($IMC < 20$, $IMC \geq 20$), hacinamiento ($\geq 1,5$, $< 1,5$ personas por dormitorio).

No fue posible determinar la OR en el estrato de "mujeres" para las variables: tipo de vivienda y exbebedores. En las variables que presentaban alguna casilla con frecuencia 0 se añadió 0,5 a cada una de ellas para calcular la OR (317), estas variables fueron: tipo de vivienda, consumo de heroína y gastrectomizados.

La OR en los dos estratos fue significativamente distintas de 1 a un nivel $p < 0,05$ en las variables nivel de ingresos, estatus SE, estudios del padre, e índice de Quetelet. Fueron significativamente distintas de 1 ($p < 0,05$) en el estrato de varones y no significativos en el de mujeres en las variables: nivel de educación, profesión, ocupación del padre, consumo de alcohol y consumo de heroína.

Las OR no fueron significativamente distintas de 1 para ninguno de los dos estratos en las variables: estado civil, lugar de nacimiento, exfumador, consumo de tabaco, gastrectomía, diabetes y hacinamiento.

En general podemos decir que en el estrato de varones prácticamente en todas las variables la OR calculada era mayor que en el estrato de mujeres. Sin embargo en las cuatro variables en las que la OR fue significativamente distinta de 1 en ambos estratos el efecto fue uniforme en los dos sexos.

III.4.2. CONTROLANDO LA VARIABLE ESTATUS SE

En la tabla 42 se presentan los resultados del análisis estratificado por estatus SE. Las categorías de la variable controlada y del resto de las variables fue: estatus socioeconómico (clase baja= puntuación ≥ 32 ; clase no baja= puntuación < 32 en el ítem 18), sexo (varones, mujeres), edad (< 50 , ≥ 50), estado civil (no casados, casados), educación (universitarios, no universitarios), profesión (≤ 2 , > 2), ingresos (≥ 50.000 , < 50.000 ptas), tipo de vivienda (≤ 6 , > 6), ocupación del padre (≤ 2 , > 2), estudios del padre (≤ 2 , > 2), consumo de alcohol (≥ 60 , < 60), consumo de tabaco (≥ 6 , ≤ 5), consumo de heroína (heroínómanos, no heroínómanos), diabetes (diabéticos, no diabéticos), gastrectomía (gastrectomizados, no gastrectomizados), vacunación con BCG (no vacunados, vacunados), índice de Quetelet (IMC < 20 , IMC ≥ 20 kg/m²). Después de estratificar por estatus SE resultaron significativas las asociaciones de la TBC con las siguientes variables.

Nivel de educación: las personas con estudios universitarios tienen menor riesgo de padecer TBC que los sujetos con estudios inferiores aún controlando el estatus SE, la OR_{MH} (OR ajustada con el test de Mantel y Haenszel) es de 0,32 con un intervalo de confianza de 0,17 a 0,62 ($p = 0,0006$).

Profesión: también los grupos socioocupacionales privilegiados tienen menor riesgo de padecer TBC, aún después de controlar el estatus SE, con una OR_{MH} = 0,30 con un intervalo de confianza entre 0,10 y 0,92, aunque la $p = 0,06$.

Consumo de alcohol: se confirman los hallazgos del análisis crudo, después de controlar el nivel SE el consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo independiente de la TBC, y existe un efecto dosis-respuesta observable en los dos estratos de estatus SE.

Vacunación con BCG: el efecto protector de la vacunación que se observaba en el análisis crudo $OR = 0,63 (0,41-0,98) p < 0,05$, desaparece tras la estratificación. En el estrato de nivel SE bajo la $OR = 0,29 (0,06-1,50) p = 0,17$, en el estrato "no bajo" la $OR = 0,73 (0,46-1,15) p = 0,14$. La $OR_{MH} = 0,69$ con límites de confianza 0,44 y 1,07 ($p < 0,05$).

Índice de Quetelet: el IMC bajo es un notable factor de riesgo de TBC aún controlando el posible efecto confusor del nivel SE. Los sujetos clasificados en el estrato SE "bajo" tienen una $OR = 7,00 (0,74-164,38) p = 0,052$, y los sujetos del estrato SE "no bajo" la $OR = 3,00 (1,65-5,50) p < 0,0001$. La $OR_{MH} = 3,23$ con un intervalo de confianza entre 1,81 y 5,54 con una $p < 0,0001$, es decir controlando el efecto confusor del nivel SE los sujetos con IMC bajos aún tienen un riesgo adicional de TBC.

III.5. ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA

III. 5.1. VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO

Se incluyeron en el modelo las variables: nivel de educación, estatus SE, estudios del padre, consumo de alcohol, vacunación con BCG, e índice de Quetelet. Puede apreciarse que aunque en el modelo es necesario incluir a la variable "estudios del padre" y a la "vacunación con BCG", sus valores de Z indican que no son estadísticamente significativos con una $p > 0,05$.

La matriz de correlación de las variables aparece en la tabla 43. Para comprobar si las variables consumo de alcohol y tabaco eran ambos factores de riesgo independientes de la TBC, se realizó un análisis de multicolinealidad en el que se comprobó que el tabaco no era un factor de riesgo independiente, sino que la asociación se debía a la elevada correlación con el consumo de alcohol.

III. 5. 2. ESTIMACION DEL EFECTO DE LAS VARIABLES

En la tabla 44 aparecen las variables incluidas en el modelo con sus respectivos: coeficientes de regresión logística β (CRL), su error estándar (ES), su valor de Z (que corresponde al cociente CRL/ES), el valor de las Odds Ratio (OR), y sus límites de confianza inferior (LCI) y superior (LCS).

Así, tras el control del sesgo de confusión mediante este análisis de regresión logística analizaremos el efecto de cada una de estas variables sobre la TBC.

III. 5. 2. 1. Nivel de estudios

El nivel de estudio bajo es un factor de riesgo de TBC, como se aprecia en la tabla 44, los sujetos con un nivel de estudios bajo tienen una OR= 2,39 con un IC entre 1,16 y 4,96 ($p < 0,05$).

III. 5. 2. 2. Estatus socioeconómico

El pertenecer a clases de SE alto es un factor de protección de la TBC, y los sujetos que pertenecen a las clases de estatus SE bajo tienen casi 4 veces más riesgo de padecer la enfermedad que las restantes clases sociales, con un IC entre 1,69 y 9,01 ($p < 0,05$).

III. 5. 2. 3. Consumo excesivo de alcohol

Se muestra como un factor de riesgo independiente del resto de las variables. Los que consumen 81 o más cc de alcohol/día tienen 3,52 veces más riesgo de padecer TBC que el resto, y con un 95% de intervalo de confianza este riesgo oscila entre 2,05 y 6,05 con una $p < 0,05$.

III 5. 2. 4. Vacunación con BCG

Aunque en el análisis simple la vacunación con BCG indica un efecto protector, el análisis estratificado controlando el nivel SE no confirmaba dicho efecto. En el análisis multivariado se verifica esto último. El efecto protector de la vacunación, OR= 0,775, no es estadísticamente significativo ($p > 0,05$), y con un 95% de margen de confianza que oscila entre 0,472 (protección) y 1,272 (riesgo).

III 5. 2. 5. Índice de Quetelet

El IMC o índice de Quetelet, igual o superior a 20 kgs/m^2 es un importante factor de protección independiente de otros factores, con una OR= 0,267 y un IC que oscila entre 0,145 y 0,489, es decir que con un 95% de margen de confianza se mantiene su efecto protector, que es significativamente distinto de 1 con una $p < 0,05$.

Finalmente el resto de las variables incluidas en el modelo no son estadísticamente significativas, pero si necesarias para la validez del mismo.

IV DISCUSION

IV.1. VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO

La mayor parte de las críticas a los estudios de casos y testigos se centran en la posibilidad de cometer errores sistemáticos en su ejecución. Aunque todos los estudios observacionales, e incluso los experimentales, están amenazados, por una gran cantidad de sesgos, algunos autores sugieren que los estudios de casos y testigos son especialmente vulnerables (329).

A pesar del elevado número de sesgos potenciales, la actitud más prudente ante estos estudios, como afirma Sartwell P., es utilizar todos los métodos para describir y reconocer sus debilidades y hacer esfuerzos para enfrentarse a ellas. En este sentido, en la última década se han descrito y catalogado más de 50 tipos de sesgos, quizá la mejor recopilación de los mismos sea la de Sackett D.L. (330), y un resumen de la misma se muestra en la tabla 45. Una vez conocidos los sesgos muchos de estos sesgos pueden ser prevenidos y/o cuantificados para tener una aproximación de la dirección y magnitud de su efecto.

En relación a lo anteriormente comentado, para evaluar el efecto de los sesgos en los resultados del estudio, el investigador debe recurrir a argumentos subjetivos o semicuantitativos de que la información de casos y testigos es equivalente en cuanto a su procedencia y calidad (329).

En los estudios de casos y testigos los sesgos que pueden ocasionar mayores problemas de validez interna de los datos son, según Cole P. (296): la definición de los casos, la representatividad, la selección de testigos, y la obtención de los datos. De todos ellos, los sesgos de selección son probablemente los que pueden afectar más seriamente los estudios de casos y testigos (296, 329).

Por otra parte cada enfermedad y cada exposición se ve afectada por un tipo de sesgos de una forma más importante que por otros, por lo tanto algunos sesgos que distorsionan gravemente los estudios de ciertas enfermedades pueden ser irrelevantes en otras, de ahí la importancia de revisar y valorar la influencia de cada uno de ellos en cada estudio particular.

IV. 1. 1. DEFINICION DE CASOS

Los criterios establecidos para la inclusión de un sujeto en la serie de casos son los recomendados por la American Thoracic Society (27) y son los aceptados por todos los organismos oficiales para fines diagnósticos (301). El criterio utilizado para aquellos casos en los que no se confirmó el diagnóstico bacteriológicamente (ver página 69) creemos que es satisfactorio y la exclusión de los mismos pudiera haber conducido a un "sesgo por pureza diagnóstica" (330), por otra parte dado que estos enfermos se siguieron durante un tiempo suficiente, fue posible excluir otras entidades diagnósticas (neoplasias, enfermedades por hongos, etc...) que pudieran "contaminar" la serie, puesto que ninguna de estas entidades responde al tratamiento anti TBC y son lo suficientemente graves como para estimular su búsqueda y diagnóstico en el plazo de algunas semanas, de hecho cuatro enfermos fueron excluidos al observar que a pesar de estar inicialmente diagnosticados de TBC su evolución bajo tratamiento específico no era la esperada.

Otra posible fuente de sesgo es la inclusión errónea de enfermos con patología producida por micobacterias atípicas, en este sentido en ninguno de los cultivos que

se hicieron para confirmar la TBC crecieron estas micobacterias, esto hace pensar que dichos gérmenes no son frecuentes en nuestra región, como lo apoya el hallazgo de que sólo el 0,7% de los escolares de 6 a 12 años reaccionaban ante las sensitivas para micobacterias atípicas (331).

Por lo tanto creemos que el objetivo de toda serie de casos, que es el definir un grupo de sujetos cuya enfermedad sea una entidad etiológica homogénea (296) se ha cumplido adecuadamente.

Fuente de casos: debido a que se utilizaron sistemáticamente casos incidentes, parece razonable pensar que no existe el llamado sesgo de Neyman (330); por otra parte al utilizar todos los casos de la región en lugar de casos de origen exclusivamente hospitalario, tampoco es previsible que el sesgo "berksoniano" esté presente en el estudio. Sin embargo, debido al hecho suficientemente conocido de que no se declaran todos los casos que se diagnostican, pensamos que puede haber cierto grado de sesgo por "referencia selectiva", en el sentido de que los casos diagnosticados pero no declarados pueden diferir sistemáticamente de los declarados en algunas de las variables de exposición en estudio. Creemos que de todas las variables en estudio este sesgo ha podido afectar únicamente a las variables relacionadas con el nivel SE, pensamos que en este estudio el resto de las variables (edad, sexo, etc...) no son susceptibles de ser influenciadas por una referencia selectiva.

Otra posible fuente de sesgo es la generada por los sujetos que no fue posible realizar la encuesta. Es de destacar que ningún paciente TBC se negó a participar, ni ningún sujeto quedó sin realizar la entrevista por motivos de accesibilidad geográfica, sin embargo 4 transeúntes sin hogar y 4 presos no se les entrevistó por no tener domicilio habitual y por haber sido trasladados a otra región respectivamente, por lo tanto el riesgo calculado para estos dos colectivos está subestimado.

VI. 1. 2. REPRESENTATIVIDAD

Por alguno de los motivos comentados en la sección anterior (IV. 1. 1) la serie de casos podemos considerarla representativa de los enfermos tuberculosos de Cantabria (con la excepción ya comentada del nivel SE), además no hubo ningún procedimiento de selección en la serie de casos, ya que fueron incluidos todos los sujetos que cumplieran los criterios prefijados de enfermedad TBC.

VI. 1. 3. SELECCION DE TESTIGOS

En la creación de una serie de testigos hay cuatro componentes que deben ser considerados (296): el número de grupos control, el tamaño de los grupos, la definición de los grupos, la selección de los individuos.

Número de grupos control: en el presente estudio se ha usado un solo grupo de control, desde el punto de vista metodológico hay autores que recomiendan utilizar, habitualmente, en los estudios de casos y testigos un solo grupo control, y añadir un segundo grupo control si el primero tiene o se sospecha alguna deficiencia específica que pueda ser contrarrestada con el segundo grupo (296). Creemos que al ser una serie basada en la población general no necesitaría otro segundo grupo. No obstante otro grupo control de base hospitalaria podría en caso de ofrecer los mismos resultados reforzar las conclusiones del estudio, sin embargo hubiera aumentado notablemente el trabajo de campo, motivo por el cual no se realizó.

Tamaño del grupo control: en el presente estudio la proporción inicial de casos-testigos fue 1:1 (la exclusión de cuatro casos sólo modificó discretamente esta proporción), esta es la proporción recomendada cuando el número de casos es suficientemente grande y cuando el coste de conseguir la información para casos y testigos es aproximadamente igual. Como ya se comentó en la sección II. 1 (página 65) el número de casos fue diseñado para detectar OR superiores a 2 con una frecuencia de

exposición igual o superior al 30%, por lo tanto un aumento en el número muestral hubiera supuesto una mejora en la potencia del estudio aunque a costa de un aumento en el número de sujetos desproporcionado (para detectar un $OR \geq 1,5$ se necesitarían 568 casos y sus respectivos controles) (294), por lo tanto el número muestral del estudio creemos que es el más equilibrado teniendo en cuenta los recursos disponibles para ejecutarlo y la potencia deseable del mismo.

Definición del grupo control: nosotros hemos centrado la definición del grupo control en la población general de Cantabria, las únicas restricciones en la definición eran las variables de emparejamiento (edad, sexo y municipio de residencia) y el no haber padecido ni padecer en la actualidad TBC, de esta manera se consigue una alta comparabilidad de las series y también un alto nivel de generalización de los resultados obtenidos (296). La desventaja de la menor colaboración en el estudio de este tipo de testigos, creemos que fue soslayada: utilizando la carta previa a la visita del entrevistador en la que se salía al paso de los motivos principales que provocan la no colaboración (332) que fue recibida una semana antes de la visita del entrevistador; con la adecuada acreditación de los entrevistadores y estandarizando las respuestas que debían darse a las preguntas que más frecuentemente hacen los entrevistados antes de aceptar la entrevista.

Por otra parte creemos que las variables apareadas son las estrictamente necesarias, y debido a que se conoce la distribución de las mismas a nivel regional se puede estimar su efecto como factores de riesgo. La inclusión de alguna otra variable relevante en el emparejamiento hubiera provocado un efecto de "sobrepajamiento" distorsionando los resultados del estudio (333).

Selección de los sujetos: el procedimiento en la selección de los testigos creemos que fue apropiado. En primer lugar la fuente de datos, al ser un padrón municipal reciente, el de 1986, el número de sujetos residentes en Cantabria y no incluidos en el mismo es despreciable, por lo tanto la fuente de datos podemos conside-

rarla razonablemente completa. En segundo lugar el procedimiento de muestreo fue totalmente aleatorio ya que se realizó a través de un proceso informático.

IV. 1. 4. OBTENCION DE LOS DATOS

En este último aspecto Schlesselman J. J. (334) divide los posibles sesgos en la obtención de la información en dos categorías: sesgo del entrevistador y sesgo de recuerdo (del entrevistado).

Sesgo del entrevistador: no fue posible "cegar" a los entrevistadores en relación al estatus de enfermedad de los sujetos encuestados, lo cual ha podido introducir cierto sesgo, sin embargo dadas las características de las entrevistas a casos y testigos fue imposible ocultar el estatus de enfermedad a los encuestadores. No obstante se intentó minimizar el sesgo del encuestador utilizando las recomendaciones metodológicas que sugieren algunos autores: el entrenamiento previo de los entrevistadores en las técnicas de la entrevista (334), formato de la entrevista uniforme para casos y testigos (334), realización de la entrevista en emplazamientos similares (335), realización de entrevistas tanto a casos como a testigos por parte de cada uno de los encuestadores (334).

Finalmente , Philip Cole propone dos procedimientos para explorar el grado de sesgo en la recogida de información: reentrevistar a los sujetos, y practicar un test de validez (296). Nosotros hemos utilizado el segundo, chequeando si había diferencias en el porcentaje de antecedentes no relacionados con la TBC recogidos entre los diferentes entrevistadores (ver sección III. 3. 7, página 110, tabla 40 y figura 8), y podemos concluir que las encuestas realizadas a casos y testigos son de una calidad similar, y la técnica de entrevista utilizada por los encuestadores fue razonablemente uniforme, ya que como se aprecia en la figura 8 ninguno obtuvo unos resultados muy diferentes del promedio.

Sesgo del entrevistado: aunque este sesgo es más frecuente en los testigos que proceden de la comunidad (330), como era nuestro caso, debido a que las variables de exposición eran factores con los cuales los encuestados estaban muy familiarizados, y el periodo de tiempo de recuerdo al que se hacía referencia era muy próximo a la fecha de la entrevista, y en las ocasiones en los que era lejano estaba referido a sucesos relevantes en su historia personal, creemos que el sesgo de recuerdo no ha deteriorado la calidad de la información. Por otra parte la información de casos y testigos podemos considerarla comparable, como lo demuestra el hecho de que no hubo diferencias significativas entre las dos series en relación a los antecedentes de enfermedad utilizados como control (ver página 110, tabla 40 y figura 8). No obstante algunas variables, fundamentalmente el consumo de alcohol, ha podido ser subestimada tanto en casos como en testigos, aunque teniendo en cuenta la distribución de las ingestas registradas, tabla 32, en la que un 15% de los testigos ingerían más de 80 cc de alcohol, y un 24% eran abstemios, son muy similares a los datos que se conocen de consumo de alcohol en nuestra región (336).

Por otra parte en los testigos la variable "consumo de heroína" ha podido sufrir cierto grado de subestimación, debido a la posible influencia del sesgo de "no aceptabilidad" (329), sin embargo, dos testigos declararon consumir heroína, lo cual supone el 1%, y sugiere que la subestimación de existir es escasa.

IV. 2. FACTORES GEOGRAFICOS

Nuestros resultados concuerdan con los de otros autores en observar tanto una diferencia urbano-rural como una distribución no homogénea desde el punto de vista geográfico en las tasas de incidencia.

Diferencia urbano-rural: La mayor incidencia de TBC en los núcleos urbanos y la correlación positiva entre el tamaño de las ciudades y el aumento en las tasas de TBC, ha sido observado entre otros autores por Farrer L. (10) y Hinman A. (42).

Aunque la incidencia de TBC en EUA es muy inferior a la de España, y el tamaño de las poblaciones estudiadas no es comparable, en la tabla 46 se aprecia que en los dos estudios ya comentados (10, 42) y en el presente trabajo, una gradual tendencia al aumento de las tasas a medida que aumenta el tamaño de las poblaciones. Las causas que se han invocado para explicar esta tendencia en otras comunidades (residencia en dichas áreas de inmigrantes extranjeros, diferencias raciales, diferencias en el nivel SE) no nos parecen que puedan explicar las diferencias que hemos encontrado en Cantabria, sin embargo los sólidos conocimientos que actualmente tenemos de la epidemiología de la infección tuberculosa (30) indican que esta es más frecuente en las grandes ciudades, además estudios previos realizados en Cantabria confirman que la infección tuberculosa también tiene un gradiente urbano-rural (8) y existe un paralelismo entre las zonas de mayor infección y las zonas de mayores tasas de incidencia de enfermedad. También las diferencias en las tasas de enfermedad entre las dos mayores ciudades de Cantabria Santander (186.145 hab.) y Torrelavega (58.539 hab.), con tasas de 26,3 y 15,3 respectivamente, son congruentes con las diferencias descritas en sus prevalencias de infección tuberculosa en escolares de 14 años, 15,2% en Santander y 3,6% en Torrelavega (8).

Por lo tanto la distribución de la frecuencia de infección y de enfermedad TBC guarda un estrecho paralelismo, el cual ha podido constatarse en Cantabria. Las razones por las cuales las localidades con una alta tasa de enfermedad tienen una alta prevalencia de infección son fáciles de comprender si se piensa que los infectados son una consecuencia del riesgo de infección existente en la comunidad, y este depende del mayor o menor número de fuentes de infección de la misma. Por otra parte la razón por la cual las grandes poblaciones, en términos generales, tienen tasas más altas tanto de infección como de enfermedad, es debido a que en ellas un bacilífero tiene más probabilidades de contagiar a más personas ya que el contacto interhumano es mayor.

Distribución geográfica heterogénea: en este aspecto creemos que la interpretación de los datos (ver tabla 16 y figura 6) es preciso hacerla con cierta cautela debido a la reducida base poblacional sobre la que han sido calculadas la mayor parte de las tasas en el medio rural, y sería aconsejable disponer de los datos acumulados de varios años para estabilizar las tasas estimadas.

No obstante, de confirmarse la distribución geográfica descrita, de las seis zonas de alta incidencia, más de 40 casos por 10^5 hab., cuatro de ellas tienden a concentrarse en un área geográfica próxima entre sí, fundamentalmente los municipios de: Laredo, Colindres, Ampuero, Junto de Voto, Santoña, Bareyo y Meruelo. Estas zonas próximas comprenden una población de 44.897 habitantes con 28 casos declarados (62,4 casos por 10^5 hab.) es decir una población relativamente grande y un número de casos también elevado, que apunta a que este área pueda confirmarse como de alta incidencia, y por lo tanto prioritaria desde el punto de vista de la asignación de recursos en un programa de lucha antituberculosa, además dado que están muy próximas, muchos de estos recursos podrían ser compartidos por todos los municipios anteriormente mencionados.

En resumen podemos decir que se ha identificado y cuantificado el riesgo de TBC según el tamaño de las diferentes poblaciones de Cantabria, y desde el punto de vista geográfico se ha identificado un área de alta incidencia, ambos datos son importantes *inputs* en la toma de decisión de la política a seguir en un programa antituberculoso regional.

IV. 3. FACTORES DEMOGRAFICOS

En esta sección se han agrupado los siguientes factores demográficos: edad, sexo, estado civil, migraciones.

Edad: Los perfiles de las tasas de incidencia de TBC por edades son un buen indicador de la fase evolutiva en la que se encuentra la endemia tuberculosa (11, 287). En la figura 9 se presentan los perfiles de las tasas de incidencia de TBC por edades obtenidas en diferentes países (11, 36, 45, 80, 337) y en Cantabria, se aprecia como la curva correspondiente a EUA, Canadá y Noruega siguen el mismo patrón, mostrando un gradual aumento de las tasas a medida que aumenta la edad, indicativo de países en fase de "remisión epidémica" en los cuales la mayor parte de los casos surgen de infecciones adquiridas en el pasado, de ahí que las cohortes de más edad, que soportaron un mayor RAI, tengan las tasas más altas (11, 31). Por el contrario las curvas de Portugal, (337) y Cantabria presentan una morfología en la cual no existe el aumento gradual anteriormente descrito sino un pico de máxima incidencia en edades próximas a los 30 años, que caracteriza a las comunidades en las que la infección exógena es todavía la causa de un gran número de casos (11). Un perfil similar al de Cantabria, con un pico de máxima incidencia en edades jóvenes, se ha reportado en otras localidades de nuestro país, como por ejemplo en la ciudad de Barcelona con una tasa en el grupo etario de 25-34 años de 47,6 y en el de más de 65 años de 23,3 casos por 10⁵ habitantes (99).

Por último en una situación intermedia se encuentra la curva de la ciudad de Nueva York (80) en la cual aunque en las edades comprendidas entre los 30-40 años se aprecia una elevación en las tasas de incidencia estas no llegan a superar las observadas en las edades avanzadas de la vida, sugiriendo que las infecciones recientes aunque existen no alcanzan la magnitud de Portugal y Cantabria.

Algunos datos apoyan que la reinfección exógena es un factor condicionante de la actual situación en la endemia tuberculosa en Cantabria. El RAI en Cantabria, un indicador que depende del número y la persistencia de las fuentes de infección en la comunidad, es más alto que en la mayoría de los países desarrollados (ver sección I. 1, pag. 4), en segundo lugar el porcentaje de casos bacilíferos en Cantabria es también superior al descrito en la mayoría de los países desarrollados, en la tabla 47 se

muestra el estado bacteriológico de los enfermos en algunos países (35, 36, 38, 62, 79,80, 338, 339) apreciándose que en Cantabria en el 41% de los sujetos se identifica el bacilo en el frotis directo de esputo y el 76% se identifica bien por frotis o por cultivo, cifras superiores a las reportadas en Auckland (Australia), Toronto (Canadá), Noruega, e Inglaterra y Gales.

De lo anteriormente expuesto se desprende, a nuestro juicio, que la epidemiología de la TBC en Cantabria está condicionada de forma importante por la reinfección exógena, esto indica que las fuentes de infección, los enfermos bacilíferos, no están adecuadamente controlados en nuestra región, y una mejora en el diagnóstico y esterilización precoz acarrearía un cambio drástico en el patrón de distribución de las tasas de incidencia por edades, acercándonos al que hoy presentan la mayoría de los países desarrollados. En la situación actual el grupo etario comprendido entre los 20-40 años presenta el mayor riesgo de TBC, hecho que difiere notablemente de otros países en los cuales el mayor riesgo lo ostentan los sujetos con edades superiores a los 65 años.

Sexo: en la tabla 48 se presentan los porcentajes de varones encontrados entre los enfermos TBC por diferentes autores (36-38, 45, 78, 79, 337, 339-342) apreciándose que dichos porcentajes oscilan entre 50-76%, aunque la mayoría se encuentra entre 60-65%, aún considerando que el moderado número muestral de nuestra serie, 198 sujetos, pudiera introducir un cierto error aleatorio en la estimación, parece razonable admitir que Cantabria se encuentra entre el grupo que tiene un porcentaje de hombres más alto y por lo tanto con un riesgo de TBC mayor.

La marcada diferencia encontrada en nuestra región y la concordancia de nuestros resultados con la casi totalidad de los autores, señalan a la variable sexo como un claro factor de riesgo, que en nuestra comunidad es de un 3,5 mayor para los varones. Debido a esto y a que esta variable está asociada a otras variables de exposición en estudio, el sexo debe ser considerada como un importante factor de confusión. Para

su control en el presente estudio hemos utilizado en la fase de diseño el emparejamiento de casos y testigos respecto al sexo y en la fase de análisis, haciendo un análisis estratificado para varones y mujeres, tabla 41, comprobándose que aunque las diferencias no fueron significativas, el estrato de varones presentó riesgos superiores en 12 de las 16 variables en las que fue posible cuantificar la OR para los dos estratos.

En resumen el sexo es un importante factor de confusión que puede ocasionar una sobreestimación de defecto de todas aquellas variables que se asocien a una mayor frecuencia en el sexo masculino (o subestimación de los que se asocien al sexo femenino). Además Cantabria se encuentra entre las comunidades entre las que el riesgo de TBC en los varones es mayor.

Estado civil: el menor riesgo descrito por Horwitz O. (46) en los casados respecto a los solteros, también es observado en Cantabria, tabla 20, sin embargo en nuestra región este riesgo, $OR = 1,4$, es menor que el descrito por dicho autor y no llega a ser significativamente distinto de 1, quizá por la limitada potencia del estudio en detectar riesgos inferiores a 2, en cualquier caso pone de manifiesto que en Cantabria el riesgo inherente al estado civil es menor que en otras comunidades.

Por otra parte el análisis estratificado por sexo, tabla 41, muestra que las diferencias en el riesgo entre casados y solteros son más importantes en los hombres, mientras que en las mujeres estas diferencias practicamente no existen $OR = 1,01$, dato que ya habia sido destacado previamente (46).

Por lo tanto podemos decir que en Cantabria el estado civil no es un factor de riesgo relevante de TBC.

Migraciones: los resultados del análisis crudo (sección III. 3.3, página 103 y tablas 21, 22, 23, 24, 41) en el que se aprecia la mínima representación de casos procedentes de otras nacionalidades, contrasta con la abundante literatura de la

mayoría de los países desarrollados que reporta que un 40-70% de los casos de TBC son de origen extranjero (ver sección I. 3. 1. 2). Esto es debido a la escasa inmigración extranjera que actualmente tiene España y también Cantabria; la inmigración legal extranjera en España fue en 1981 de 234.019 y en Cantabria de 1.773 (343), el número y procedencia de estos inmigrantes en nuestra región fue: 666 de Europa, 406 América del Norte, 188 América del Centro y Caribe, 403 América del Sur, 86 Asia, 14 Africa, 10 Oceanía. En cuanto a la inmigración ilegal cuya cifra, siempre difícil de establecer, se estima en unas 365.000 personas en toda España (344), las cuatro colonias principales de inmigrantes extranjeros son: la lationamericana, la marroquí, la portuguesa y la filipina. No obstante en el futuro, si la actual tendencia al aumento de la inmigración extranjera se mantiene o se acentúa, aunque los inmigrantes legales no es previsible que modifiquen la situación de la TBC en Cantabria ya que el 60% proceden de países con una incidencia de TBC más baja que la de Cantabria, los inmigrantes ilegales procedentes de naciones con incidencia muy superior pueden ocasionar un aumento en las tasas de TBC en nuestra región. Por otra parte las características tan peculiares de los inmigrantes filipinos, en su mayoría mujeres jóvenes que trabajan como empleadas de hogar (343), pudiera tener un especial interés en salud pública dado su estrecho contacto con la población infantil.

Tampoco supuso un riesgo adicional: el número de residencias, ni el patrón de migración (es de destacar que la emigración de zonas rurales a urbanas no supone más riesgo que los que ya viven en zonas urbanas).

La "no emigración" no supone un factor de protección. El análisis estratificado por sexo también confirma estos hallazgos al no detectar una OR significativamente distinta de 1 en los nacidos fuera de Cantabria ni en el estrato de varones ni en el de mujeres.

En resumen podemos decir que ninguno de los factores relacionados con la emigración es relevante como factor de riesgo en Cantabria, aunque potencialmente pueda tenerla en el futuro debido a que las naciones de las que habitualmente proceden, so-

bre todo los inmigrantes ilegales, son de alta incidencia de TBC.

IV. 4. FACTORES SOCIOECONOMICOS

Consideraciones generales: La clase social es un concepto multidimensional, es decir que los diferentes indicadores de la clase social miden distintos aspectos de la misma (345), así para algunas enfermedades la elección de uno u otro indicador puede influir en la obtención o no de una asociación entre clase social y enfermedad. Las tres dimensiones en las que se basan los diferentes posicionamientos sociales de los sujetos son: clase, estatus y poder. "Clase" tiene una base económica, relacionada con los ingresos, con la propiedad y control de los recursos; "estatus" tiene una base en factores culturales, el acceso a oportunidades, el prestigio en la comunidad, tiene también una base familiar, se relaciona con la red social y el estilo de vida; por último "poder" se relaciona con el contexto político.

Por lo tanto la clase social incorpora diferencias económicas, políticas y culturales que pueden tener impacto en la salud (345). En este sentido la ocupación está relacionada con la exposición a tóxicos, la educación con el estilo de vida, los ingresos con el acceso a los recursos médicos, etc... .

En este contexto es difícil a priori elegir un indicador único de la clase social, y Liberatos P et al (345) recomienda usar al menos dos, ya que esto ayuda a clarificar el papel de la clase social en relación a la enfermedad en estudio. Tomando como ejemplo la revista *American Journal of Epidemiology*, los indicadores de clase social más utilizados en sus artículos son: educación (45%), ocupación (22%), ingresos (15%) y otros indicadores (18%). Nosotros hemos utilizado seis indicadores entre los que se incluye a los tres más utilizados, citados anteriormente, y uno compuesto que representaba la suma de los seis indicadores individuales, con lo cual pensamos que se han cuantificado razonablemente todas las dimensiones de la variable clase social.

Por otra parte ya que la clase social podía actuar como factor de riesgo y/o como factor de confusión no se apareó esta variable en casos y testigos ya que podía producir un efecto de sobrepareamiento (345).

Consideraciones prácticas: la cuantificación de los indicadores "tipo de vivienda" y "lugar de residencia" presentaron ciertas dificultades en su medición, debido a que las escalas de medida se adaptaban bien al medio urbano, pero eran poco operativas en el medio rural, con lo cual su uso en estudios que incluyan este último medio pensamos que está desaconsejado.

La variable "ingresos económicos" no ofreció tantas dificultades como se preveían en la fase de diseño. Así mientras que el National Opinion Research Center reporta un índice de rechazo a contestar esta variable del 9% (345), nosotros no obtuvimos ningún rechazo manifiesto y los encuestadores manifestaron sus dudas acerca de la declaración de ingresos en menos del tres por ciento de los encuestados. Esto quizá se debe a que la escala de ingresos era en categorías que permitían, hasta cierto punto, respetar la intimidad, y también a que los encuestadores formulaban esta pregunta al final del cuestionario en aquellos sujetos que presentaban una posición más reticente hacia el mismo, facilitando así la validez del dato referido a los ingresos y no provocando una actitud más negativa hacia el cuestionario.

La educación fue la variable más fácil y rápida de medir, confirmando la experiencia reportada previamente (345).

En cuanto a la profesión fue el indicador de clase social que más tiempo precisó para su obtención, ya que requería la formulación de varias preguntas y cierta información adicional para poder codificar adecuadamente la profesión de cada sujeto, siguiendo las recomendaciones del U.S. Bureau of the Census (346).

Clase social como factor de riesgo: la consistencia de la relación entre los indicadores de clase social y la enfermedad puede ser clasificada en tres categorías (345). Primera en algunas circunstancias la relación entre enfermedad y clase social es tan fuerte que independientemente de cual sea el indicador utilizado la asociación se mantiene (HTA, cáncer de mama, cáncer de cérvix). Segunda no es seguro si diferentes indicadores dan diferentes resultados porque los hallazgos de varios estudios son inconsistentes (cáncer de páncreas, cáncer de próstata). Tercera en otras circunstancias el efecto de la clase social depende de cual sea el indicador utilizado (colitis ulcerosa, cáncer hepático).

En relación a la TBC esta pertenece claramente al primer grupo como lo demuestra el hecho de que en el análisis crudo (sección III. 3. 4 página 104 y tablas 25-31) todos los indicadores utilizados se mostraron como factores de riesgo y fue posible constatar un efecto dosis- respuesta significativo.

Por otra parte, otra característica importante de la relación entre clase social y TBC es que el aumento de riesgo no es proporcional a la disminución en la escala social, así a partir de cierto nivel SE el riesgo de TBC es desproporcionadamente elevado (figura 7). Este hallazgo coincide con los postulados de algunos autores acerca de la distribución de la TBC entre las clases sociales (98), y sobre todo con la observación en ciertas comunidades de un patrón similar al descrito por nosotros, en la figura 10, se muestran las tasas de incidencia observadas por Hinman A. (42) en el estado de Nueva York, en la que se aprecia que a partir de la categoría 5 el riesgo aumenta de forma exponencial. Aunque la estimación para Cantabria representada en la figura 7 pueda contener cierta sobreestimación del riesgo para las clases más bajas (posible sesgo de selección comentado en sección IV. 1. 1 , página 118), el gran paralelismo entre ambas figuras, obtenidas en poblaciones diferentes, y con metodologías también diferentes, y la evidencia colateral de una asociación ecológica entre clase social y TBC observada en otro estudio de nuestro país (41), apoya firmemente la hipótesis de que aún en nuestros días los factores SE son importantes factores de riesgo de la

TBC sobre todo a partir de determinado nivel SE.

Otro aspecto importante de la relación clase social-TBC, es que el riesgo también depende de la clase social a la que pertenecen los padres del sujeto, es decir que la relación temporal que mantiene la TBC y la clase social no se limita al nivel SE que tienen los sujetos actualmente, sino que la pertenencia a una clase baja en su infancia le conferirá un mayor riesgo a lo largo de toda su vida. Por lo tanto los hijos de familias de clase baja son cohortes que tienen un riesgo adicional, aunque posteriormente asciendan de clase social.

Finalmente la clase social puede actuar como factor de confusión, en el análisis estratificado se aprecia como el efecto de algunos factores de exposición (edad, consumo de tabaco, índice de Quetelet, etc...) difiere entre los estratos de "clase baja" y "clase no baja".

Podemos resumir diciendo que la clase social es un claro e importante factor de riesgo de la TBC, cuyo efecto tiene una gran magnitud entre las clases sociales más bajas.

IV.5. INDICE DE QUETELET

Consideraciones previas: las variables peso y talla se obtuvieron a través de la declaración de los propios sujetos, esto introduce un error en la medición de dichas variables, sin embargo, el estudio piloto (véase sección II. 3 pag. 74) demostró que la precisión era suficiente para los objetivos del estudio, por otra parte estudios precedentes que cuantificaban estas mismas variables pesando y midiendo a cada uno de los sujetos (268, 269) no obtienen una mejor clasificación de los mismos que la lograda a través de la estimada por la declaración de los propios individuos (267).

Otra posible fuente de error es la ocasionada por la pérdida de peso que se produce en algunos sujetos como consecuencia del inicio de la enfermedad. Para minimizar este inconveniente a los pacientes se les preguntaba no por el peso actual, sino por el peso que tenían antes del inicio de los síntomas, en este sentido los encuestados que presentaron adelgazamiento no tuvieron más dificultad en facilitar su peso habitual que los que no sufrieron adelgazamiento.

IMC como factor de riesgo: El IMC bajo es claramente un factor asociado con un aumento de riesgo de TBC, y a lo largo de los resultados de la presente tesis hay varios hechos que lo confirman. En el análisis crudo la OR aumenta al disminuir el IMC (OR = 2,76 para los IMC inferiores a 23,9 kg/m^2 y OR = 3,14 para los inferiores a 21,5), este riesgo se mantiene después de estratificar por sexo y también después de estratificar por clase social (OR = 3,00 en las clases media-alta y OR = 7,00 en la clase baja), finalmente después de controlar las variables de confusión más relevantes, en el análisis de regresión logística se comprueba que los sujetos con IMC elevados tienen menor riesgo y éste tiende a disminuir a medida que aumenta el IMC de las mismas. Así pues creemos que hay evidencia suficiente para afirmar que el IMC bajo está asociado con el riesgo de TBC.

Esta asociación no se debe al efecto de otros factores de confusión (clase social baja, etc...) ya que se mantiene la asociación tanto en el análisis estratificado como en el de regresión logística.

Tampoco es probable que se deba a la desnutrición ya que ha sido observada en reclutas americanos entre los cuales las condiciones de alimentación eran idénticas (267) y en países como Noruega en los que no es plausible que la desnutrición sea tan prevalente como para explicar las diferencias encontradas de 5 veces entre los grupos de bajo y alto IMC (268, 269), además en Cantabria este incremento en el riesgo también se demuestra entre las clases sociales altas entre las cuales no hay razones para pensar que estén desnutridas. Finalmente el IMC bajo en los enfermos no

se debe a la pérdida de peso causada por la propia enfermedad ya que en todos los estudios previos (267- 269) se utilizó el diseño de cohortes y el IMC de los sujetos era el que tenían varios años antes del inicio de la enfermedad.

Descartadas, a nuestro juicio, estas posibles hipótesis alternativas, creemos que la asociación observada se debe a factores genéticos subyacentes asociados tanto a la constitución física como a la resistencia a la TBC. No es preciso insistir en el hecho de que la constitución física tiene una base genética, por otra parte la resistencia a las infecciones en general y a la TBC en particular está condicionada también por factores genéticos (233), por lo tanto existe una plausibilidad biológica en el planteamiento de la hipótesis.

Está claramente establecida la asociación del sobre peso con algunas enfermedades como: enfermedades cardiovasculares, y cerebro-vasculares, diabetes, cáncer de mama, cáncer de colon, etc... (269, 347), y también con el "subpeso" (peso inferior al considerado el ideal para la talla) como por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de estómago, cáncer de pulmón (269); así pues por analogía con la asociación demostrada para estas enfermedades no parece incongruente proponer que el IMC bajo esté realmente asociado a un mayor riesgo de TBC.

También se ha demostrado un gradiente biológico. Otros estudios han demostrado un incremento en las tasas de incidencia a medida que disminuye el IMC, en la figura 11 se reproducen los hallazgos de Tverdal A (268) y en la figura 12 los de Edwards L et al (267), también nosotros hemos constatado este gradiente biológico tanto en el análisis crudo como en el de regresión logística.

Además esta asociación se ha demostrado en diferentes poblaciones, en etnias también diferentes, se ha constatado su asociación tanto con la mortalidad como con la morbilidad (268, 269), y utilizando diferentes diseños epidemiológicos: estudios de cohortes (267, 268, 269) y estudios de casos y testigos (presente estudio).

Finalmente la magnitud, relativamente grande, de la fuerza de la asociación, riesgo relativo de 5 entre los IMC bajo y alto reportado por Tverdal A (268) y OR_{MH} de 3,23 ajustado por clase social (presente estudio), refuerza la hipótesis de que esta asociación es real.

Por lo tanto las razones anteriormente comentadas de , plausibilidad biológica, analogía, gradiente biológico, consistencia y fuerza de la asociación, acreditan la hipótesis de que existe una asociación epidemiológica real entre constitución física y TBC (348). Esta fuerte evidencia epidemiológica creemos que debe ser un estímulo a la investigación experimental para descubrir un "marcador" genético más específico que el IMC que defina con precisión a esta población más susceptible. Esto tendría importantes repercusiones clínicas ya que permitiría identificar con bastante exactitud a los sujetos infectados que previsiblemente desarrollen TBC, y suponen solamente un 5-15% de todos los infectados (28, 31).

IV. 6. HABITOS TOXICOS

Alcohol: el consumo excesivo de alcohol es otro factor de riesgo de la TBC, este riesgo lo hemos podido comprobar en el análisis crudo, se ha mantenido después de estratificar por sexo y clase social, y también en el análisis de regresión logística controlando el posible efecto confusor de las variables incluidas en el modelo.

Otro hecho que refuerza la hipótesis de que el consumo excesivo de alcohol produce un incremento en el riesgo de TBC, es la comprobación de un efecto dosis respuesta en el análisis crudo, tabla 12. Este efecto dosis respuesta también ha sido reportado por Brown K. (280) en la población de Queensland (Australia), sus resultados se reproducen en la figura 13, en la que se aprecia claramente el citado efecto.

Una característica de interés en la relación entre consumo de alcohol y TBC, es que el riesgo se inicia apartir de consumos situados entre los 40-80 cc/día. Los resul-

tados del análisis crudo situaban el inicio del riesgo en la categoría 61-80 cc/día con una OR = 1,50 y en el de regresión logística a partir de la categoría 41-60 cc/día con una OR = 1,63. Estos datos concuerdan, en líneas generales, con los de Brown K. et al (280), figura 13, que reporta unas tasas de incidencia de TBC más elevadas en los sujetos cuyos consumos son superiores a 50 cc/día.

Tabaco: también el consumo de tabaco se muestra como un factor asociado a un mayor riesgo de TBC en los análisis crudo y estratificado. Sin embargo, el tabaco no es un factor de riesgo independiente de TBC, ya que los resultados del análisis de multicolinealidad indican que su aparente efecto sobre la TBC se explicaba por la importante asociación que mantiene con el consumo de alcohol. Esto coincide con lo observado por otros autores que no encuentran un mayor riesgo de TBC en los fumadores después de estratificar por consumo de alcohol (280), o bien detectan una magnitud de la asociación, OR = 1,06, prácticamente nula (284).

Drogas intravenosas: el riesgo detectado en nuestro estudio para los consumidores de heroína es inferior al descrito por Reichman L. et al (285) que lo estima en 10 veces superior. En el análisis crudo la OR estimada fue de 5,88 que, aunque significativamente distinta de 1, su límite inferior de 1,21 estaba próximo al riesgo nulo; el análisis estratificado ofrece algunos problemas en la interpretación ya que tanto en la estratificación por sexo como en la de clase social las OR se calcularon con algunas casillas con frecuencia de 0, no obstante los datos apuntan a que sexo y clase social pueden actuar como variables de confusión, dato que ya había sido señalado por otros autores (285).

Las causas que pueden explicar las discrepancias en los resultados de nuestro estudio con el de Reichman L. et al (285) son:

- En primer lugar la potencia de nuestro estudio es pequeña para factores de exposición cuya prevalencia sea inferior al 30% como es el caso de la adicción a la heroína, esto produce una estimación del riesgo imprecisa (IC en el análisis crudo de

1,21 a 38,93) y dificultades a la hora de realizar el análisis estratificado (casillas con frecuencia 0). En este caso sería aconsejable, para conseguir unos resultados concluyentes disponer de un número muestral mayor.

- En segundo lugar el estudio de Reichman L. et al no controla las variables de confusión que pueden ocasionar una sobreestimación importante del riesgo calculado por ellos. En este sentido los propios autores subrayan el hecho de que su estudio se realizó en un área de Nueva York de nivel socioeconómico especialmente bajo y de raza negra (distrito de Harlem) y no se ajustó por edad al calcular las tasas de incidencia, por otra parte no se tomó en consideración otros factores de confusión (alcohol, etc). Por lo tanto el riesgo hallado por estos autores puede estar sobreestimado por el efecto de confusión de las variables anteriormente mencionadas. Esta hipótesis se ve apoyada por el hallazgo en nuestros datos de que el aparente efecto detectado en el análisis crudo, prácticamente desaparece en el de regresión logística una vez se ha ajustado por el efecto del resto de las variables, sugiriendo que la mayor parte del efecto se debía al efecto de confusión de las mismas.

Finalmente otra posible explicación de las discrepancias sería las diferencias entre las dos series, en cuanto al tiempo de exposición. La serie de Reichman L. et al probablemente esté integrada por sujetos expuestos durante más tiempo a la heroína que en nuestra serie, ya que en EUA la adicción a la heroína se extendió hace más tiempo que en España, y además la serie está basada fundamentalmente en sujetos tratados en centros de deshabituación a los que acuden pacientes con un tiempo de adicción relativamente prolongado. En nuestra serie por el contrario, el tiempo de exposición sea menor ya que son relativamente jóvenes con una media de edad de 24,7 años, con un rango de 21 a 29 años.

En resumen, nuestros datos no confirman a la adicción a la heroína como un importante factor de riesgo de TBC, sin embargo debido a la potencia limitada del estudio no podemos descartarlo como posible factor de riesgo, por otra parte es un factor

que puede ser notablemente sobreestimado por otros factores de confusión, y finalmente en el futuro sería importante valorar el efecto dosis respuesta en relación al tiempo de exposición a la heroína, para una correcta comprensión del efecto de esta variable sobre el riesgo de TBC.

IV. 7. VACUNACION CON BCG

Los datos obtenidos en nuestro estudio no permiten concluir que la vacunación con BCG sea un factor de protección, ya que en el análisis estratificado por clase social la estimación de la OR_{MH} fue de 0,69 pero con unos límites de confianza imprecisos que oscilaban entre la protección y el efecto nulo (0,44 - 1,07).

La eficacia estimada de la BCG en nuestro estudio calculada por la fórmula (349):

$$\text{Eficacia de la vacuna (\%)} = (1 - \text{OR}) \times 100 = 1 - \frac{a \cdot d}{b \cdot c} \times 100$$

es de 31% con un IC que oscila entre el 56 y -7% calculado con los estimados del análisis crudo, y de 22,5% con IC entre 57,8 y -27,5 con los estimados del análisis de regresión logística. La eficacia de la BCG reportada en los ensayos comunitarios de intervención randomizados más importantes realizados hasta el momento (350), oscila entre 80 y -56%, tabla 50, es decir que no existe evidencia suficiente de que la BCG tenga realmente un efecto protector, y son especialmente relevantes los resultados del último ensayo comunitario de intervención, en Chingleput (India), en el cual no fue posible demostrar este hipotético efecto protector .

En relación al presente estudio, aunque la metodología ideal para valorar la eficacia de las vacunas es el ensayo comunitario controlado, randomizado, a doble ciego y utilizando simultáneamente un placebo, la metodología de casos y testigos ha ofrecido similares estimaciones de la eficacia vacunal que la conseguida utilizando otros diseños (349), por lo tanto la metodología de casos y testigos, aunque no es la ideal,

puede ser válida para evaluar la eficacia vacunal.

En resumen, no hemos encontrado un claro efecto protector de la BCG en Cantabria, y de las potenciales variables de confusión que pueden interferir en la evaluación descrita por Orenstein W. et al (349): edad, sexo, raza, estatus socioeconómico, utilización de sujetos institucionalizados, y lugar de residencia; creemos que en nuestro caso la variable clase social puede ser la responsable del aparente efecto protector observado en el análisis crudo.

IV. 8. ANTECEDENTES MEDICOS Y FARMACOS

Diabetes: La prevalencia encontrada en nuestra serie, el 6%, ocupa una posición intermedia a la reportada en la literatura. En la tabla 51 aparece la frecuencia con la que distintos autores han reportado la prevalencia de diabetes en sus series, apreciándose que la prevalencia hallada en Cantabria no difiere de la encontrada por la mayoría de los autores.

Con respecto a si la diabetes es un factor de riesgo, el análisis crudo ofreció una estimación de la OR = 3,18, el análisis estratificado no aporta datos concluyentes debido al escaso número de sujetos expuestos, y en el análisis de regresión logística desaparece prácticamente su efecto como factor de riesgo con una OR = 1,42 y un IC entre 4,83 y 0,42. Es decir que después de ajustar por el efecto de otras posibles variables de confusión la diabetes no se mantiene como factor de riesgo de TBC. En la literatura existen pocos autores que estimen el riesgo de TBC en diabéticos, Cheach J. et al (197) estima este riesgo, no ajustado por el efecto de otras variables, en 3,2, muy similar al calculado por nosotros en el análisis crudo OR = 3,18, sin embargo creemos que este aparente efecto de riesgo se debe al efecto de confusión de otras variables como lo prueba los resultados del análisis de regresión logística, y coincidimos con Keller R. et al (351) en considerar que la diabetes no es un factor de riesgo relevante de TBC.

Sida: El primer caso de SIDA en Cantabria se diagnosticó en 1986, por lo tanto esta epidemia está en sus fases iniciales en el momento de realizar este estudio, y debido a su crecimiento exponencial es previsible que la actual situación cambie drásticamente en un plazo breve de tiempo. Por esta razón la estimación del riesgo en la actualidad es difícil de establecer debido a los pocos casos expuestos; y el riesgo actual probablemente sea muy diferente del que se pueda estimar en un futuro inmediato. No obstante la interpretación que podemos hacer de nuestros datos, en los que aparecen 5 enfermos con TBC y anticuerpos positivos contra el VIH-III sólo año y medio después del inicio de la epidemia (igual frecuencia que todos los cánceres de nuestra serie juntos, ver tabla 39) es que es un factor de riesgo potencial de TBC muy importante, y de continuar su expansión puede incidir notablemente en la epidemiología de la TBC en nuestra región como ya lo ha hecho en otros lugares (217).

Por lo tanto el riesgo estimado en nuestro estudio $OR = 11,5$ es previsible que aumente en un plazo muy breve de tiempo y se aproxime al estimado en EUA de 100 veces más en los infectados por VIH-III (217).

Gastrectomía: comparando la frecuencia de gastrectomía hallada en nuestra serie con la reportada por otros autores, tabla 52, se aprecia que la prevalencia en Cantabria ocupa una posición intermedia.

El riesgo estimado por Thorn P. et al (258), uno de los estudios mejor diseñados (262), es de 5 veces más en los gastrectomizados, sin embargo dichos autores sólo ajustaron para las variables sexo y edad. Por el contrario la OR cruda de nuestra serie, ajustada por sexo, edad, y lugar de residencia fue inferior ($OR = 2,32$), además después de ajustar por el efecto de otras variables, la OR estimada vía regresión logística y expresada en forma de efecto protector de los no gastrectomizados fue de $OR = 0,69$, lo que equivale a decir que aunque se manifiesta como un factor de riesgo, su efecto como tal es menor que el estimado en el análisis crudo.

De lo anteriormente expuesto podemos concluir que la gastrectomía se confirma como un factor de riesgo de TBC, aunque el riesgo de la gastrectomía *per se* es menor del que se creía, debido al efecto de confusión de otras variables que, aunque identificadas, no se habían incluido en el análisis (262).

Cáncer: en relación al cáncer de pulmón nuestros datos coinciden con los autores (79, 202, 352) que reportan una prevalencia en torno al 1-2%, en contraposición con aquellos (231, 353) que describen una frecuencia más alta de aproximadamente un 9%. Debido a que nuestra serie está basada en casos no seleccionados de la población general creemos que queda estimada de forma válida la prevalencia en torno al 1,2%.

Sin embargo debido al escaso número de sujetos no es practicable un análisis estratificado y en este sentido no podemos descartar que la aparente asociación entre carcinoma de pulmón y TBC no pueda deberse a la presencia de otros factores de confusión.

Por otra parte es de destacar también la prevalencia de un 1% de carcinoma de laringe y de un 0,5% de enfermedades linfoproliferativas, confirmando a estos tres tipos de cáncer como los más frecuentemente asociados a la TBC.

Insuficiencia renal y diálisis: En contraste con la abundante literatura existente en la que se destaca una incidencia de TBC en pacientes dializados elevada (240, 242-246), y se sugiere que tanto la IR como el transplante renal sean considerados factores de riesgo, nosotros no hemos encontrado en los sujetos estudiados ninguno expuesto a cualquiera de estas dos variables, y coincidimos con Freeman R. et al (241) en que otras variables como la raza y la clase social eran responsables de las aparentes diferencias encontradas. Además el "sesgo de los resultados positivos" (329) ha podido influir en la desproporción de series de enfermos dializados que encuentran una elevada incidencia de TBC en relación a las que no la encuentran, de he-

cho ninguna de las series de enfermos TBC que describen enfermedades concurrentes (79, 130, 202) encuentran sujetos sometidos a diálisis.

Corticoides: no hemos detectado en nuestro estudio un riesgo significativamente distinto de uno asociado al tratamiento con CT confirmando la opinión de otros autores (254, 255) de que al ser el hombre una especie "cortico-resistente", se precisan dosis superiores a 40 mgr de prednisoma / día (o sus equivalentes) en pauta continua para producir depresión inmune y suponer un riesgo de TBC; por lo tanto las observaciones iniciales que apuntaban a que los CT supongan un elevado riesgo de TBC no están justificadas, sobre todo a las dosis que habitualmente se utilizan.

V CONCLUSIONES

Después del análisis de los resultados y su discusión, creemos que se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. La endemia tuberculosa en Cantabria se encuentra en una fase de transición que caracteriza a los países desarrollados, sin embargo la reinfección exógena todavía juega un papel importante en la epidemiología de la TBC en esta región.

2. Los sujetos jóvenes, fundamentalmente los comprendidos entre los 20-29 años, son los que soportan un mayor riesgo de padecer TBC, situación totalmente distinta a la que se observa en el resto de los países industrializados.

3. Los varones tienen un riesgo superior a las mujeres de contraer la enfermedad. Además la variable sexo es un factor de confusión importante que debe ser tenido en cuenta en el diseño y/o análisis de los estudios relacionados con la TBC.

4. El riesgo de TBC presenta un gradiente relacionado con el tamaño de las poblaciones, siendo este riesgo máximo en las zonas urbanas y mínimo en las rurales. Por otra parte dentro de cada zona el riesgo no se distribuye de forma homogénea, esbozándose en Cantabria algunas áreas geográficas de alto riesgo.

5. La influencia actual de los inmigrantes extranjeros en la epidemiología de la TBC en la región es prácticamente nula, a diferencia de la importancia que estos grupos tienen en todos los países desarrollados.

6. La clase social está asociada a un mayor riesgo de TBC, cualquiera que sea el indicador utilizado en su medida. Además este riesgo es desproporcionadamente alto entre las clases sociales más bajas.

7. El alcohol es un factor de riesgo independiente de la TBC y este riesgo comienza a detectarse con ingestas de 41-60 cc de alcohol/día o superiores.

8. Con respecto a la relación de la TBC con otras enfermedades creemos que:

8. 1. La diabetes no es un factor de riesgo relevante.

8. 2. Los portadores de anticuerpos contra el virus VIH-III, tienen un riesgo elevado de padecer TBC, con una OR superior a 10. Además la situación de la endemia tuberculosa puede verse afectada de continuar el crecimiento exponencial de los casos de SIDA.

8. 3. Los carcinomas de pulmón y laringe están asociados con la TBC.

8. 4. No hemos detectado que los pacientes con insuficiencia renal crónica o los sometidos a diálisis tengan mayor riesgo de padecer TBC.

9. El estamento con corticoides a las dosis que habitualmente se utilizan, inferiores a 40 mgr. de prednisona o sus equivalentes, no incrementa el riesgo de TBC.

10. El Índice de Masa Corporal o Índice de Quetelet bajo está asociado a un mayor riesgo de TBC.

11. La vacunación con BCG no mostró un efecto protector contra la enfermedad.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Grupo mixto de Estudios UICT/OMS.: Lucha antituberculosa. Ginebra: OMS, Serie de informes técnicos, Nº 671, 1982
2. Hershfield E.S.: Tuberculosis in the world. *Chest*. 1979; 76 (suppl.): 805-811.
3. C.D.C.: Tuberculosis. United States, 1985. *JAMA*. 1986; 256 (24): 3335-3337.
4. Comité de expertos en tuberculosis.: La tuberculosis en Cataluña: Informe. Barcelona. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguritat Social. 1983. p: 71-77.
5. Taberner J.L., García A.: Epidemiología de la tuberculosis en Barcelona. *Gas. Sanit*. 1984; 3 (14): 50-52.
6. Anónimo.: Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria nacional. Año 1984. *Bol. Epidemiol. Sem.* 1985; 1.672: 2.
7. Adela M., Errezola M.: La infección tuberculosa en Euskadi. Resultados de la encuesta tuberculínica, Vizcaya 1983-85. Informe provisional. Vitoria. Gobierno Vasco. 1985.
8. Muñoz P., Villanueva A., Calzada M., Peña C., Ruiz L.: Prevalencia de infección tuberculosa en Cantabria. *Aten. Prim.* 1988; 5: 25-32.
9. Styblo K., Sutherland I.: Indices epidemiologiques en vue de la planification, de la surveillance et de l'évaluation des programmes antituberculeux. *Bull. Un. Inter. Tuberc.* 1974; 49: 74-83.
10. Farer L.S.: The current status of tuberculosis control efforts. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 402-407.
11. Grzybowski S.: Tuberculosis. A look at the world situation. *Chest*. 1983; 84 (6): 756-61.
12. Springett V.H.: An interpretation of statistical trends in tuberculosis. *Lancet*. 1952; 1: 521-525.
13. Comstock G. W.: Advances toward the conquest of tuberculosis. *Public Health Rep.* 1980; 95 (5): 444-450.



14. Anónimo.: Conclusions of the fifth national tuberculosis conference. *Can. Med. Ass. J.* 1987; 136: 383-384.
15. Dubos R., Dubos J.: *The white plague: tuberculosis, man and Society.* Boston: Little, Brown and Co, 1952. (Citado por Sbarbaro J.A. Tuberculosis: a portal through which to view the future. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 127-131.
16. American Thoracic Society.: Control of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 336-342.
17. Joint tuberculosis committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis: a code of practice. *Br. Med. J.* 1983; 287:1118-1121.
18. Grzybowski S.: Strategy for worldwide control of tuberculosis. *Chest.* 1979; 76 (suppl): 812-815.
19. Stead W.W.: Goals and productivity of tuberculosis screening. *Chest.* 1975; 68 (suppl.): 446-447.
20. Snider D.E., Anderson H.R., Bentley S.E.: Current tuberculosis screening practices. *Am. J. Public Health.* 1984; 74 (12): 1353-6.
21. Waaler H.T.: The definition of high risk groups. *Scand. J. Resp. Dis.* 1970; 72: 106-112.
22. American Thoracic Society.: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 355-363.
23. Rose D.N., Silver A.L., Schechter C.B.: Tuberculosis chemoprophylaxis for diabetics: are the benefits of isoniazid worth the risk?. *Mt. Sinai. J. Med. (NY).* 1985; 52: 253-258.
24. Comstock G.W.: Evaluating isoniazid preventive therapy. The need for more data. *Ann. Intern. Med.* 1981; 94: 817-819.
25. Tailor W.C., Aronson M.D., Delbanco T.L.: Should young adults with a positive tuberculin test take isoniazid?. *Ann. Intern. Med.* 1981; 94: 808-813.
26. Rose D.N., Schechter C.B., Silver A.L.: The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis. A decision analysis for low-risk tuberculin reactors. *JAMA* . 1986; 256: 2709-2713.
27. American Thoracic Society: Diagnostic standards and clasification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 343-351.
28. Glassroth J., Robins A.G., Snider D.E.: Tuberculosis in the 1980 s. *New. Eng. J. Med.* 1980; 302: 1441-1450.

29. Comstock G.W.: Frost revisited: The modern epidemiology of tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.* 1975; 101: 363-382.
30. Comstock G.W.: Epidemiology of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125 (3): 8-15.
31. Des Prez R.M., Goodwin R.A.: *Mycobacterium Tuberculosis*. En.: Mandel G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. ed. *Principles and practice of infectious diseases*. New York. Wiley. 1987. pag: 1383-1406.
32. American Thoracic Society.: Supplement on future research in tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 401-423.
33. Anonimo: Tuberculosis in Canada. 1985. *Can. Med. Assn. J.* 1987; 136: 384-385.
34. Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit: The geographical distribution of tuberculosis notification in a national survey of England and Wales in 1983. *Tubercle* 1986; 67: 163-178.
35. O'Donnell B.: The epidemiology and control of tuberculosis. *Ir. J. Med. Soc.* 1985; 154: 24-8.
36. Gulsvik A., Tuerdal A., Risan E., Holm A.M., Jentoft H.F., Bjartveit K.: Notification of tuberculosis in the South-west health region of Norway: incidence and trends. *Brit. J. Dis. Chest.* 1987; 81: 140-147.
37. Froggatt K.: Tuberculosis: spatial and demographic incidence in Bradford, 1980-2. *J. Epidemiol. Community Health.* 1985; 39: 20-26.
38. Taylor P.M., Scragg R., Collison G.B.: Trends in tuberculosis incidence in the Auckland region, 1974-1983. *NZ Med. J.* 1986; 99: 309-312.
39. Bruke R.M., Schwartz L.P., Snider D.E.: The Ottawa county project: a report of a tuberculosis screening project in a small mining community. *Am. J. Public Health.* 1974; 69 (4): 340-347.
40. Mushlin I., Collins J.G.: The tuberculosis patients in the Central Harlem Health District of New York. *Am. J. Public Health.* 1975; 65 (9): 959-966.
41. Cayla J.A., Jansa J.M., Batalla J., Diez E., Parellada N., García A.: Tuberculosis en Barcelona. Análisis de los 899 casos notificados en 1986. *Med. Clin. (Barc).* 1988; 90: 611-616.
42. Hinman A.R., Judd J.M., Kolnik J.P., Daitch P.B.: Changing risks in tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.* 1976; 103 (5): 486-497.
43. Charpin J., Charpin D., Gouvitsos A.: Epidémiologie actuelle de la tuberculose en France. *Bull. Acad. Natle. Méd.* 1986; 170 (7): 921-925.
44. Sutherland I., Springett V.H., Nunn A.J.: Changes in tuberculosis notification rates in ethnic groups in England between 1971 and 1978/79. *Tubercle.* 1984; 65: 83-91.

45. Anonimo: Tuberculosis - United States, 1985. JAMA. 1986; 256: 3335-3337.
46. Horwitz O.: Tuberculosis risk and marital status. Am. Rev. Respir. Dis. 1971; 104: 22-31.
47. Hawkins N.G., Holmes T.H.: Ecologic factors in tuberculosis morbidity. Transactions of the 50th Annual Meeting of the National Tuberculosis Association, New York, 1954, p. 233. Citado por: Comstock G.W, et al: Tuberculosis morbidity in the U.S Navy: its distribution and decline Am. Rev. Respir. Dis. 1974; 110: 572-580.
48. Hess E.V., Mc Donald N.: Pulmonary tuberculosis in Irish immigrants and in Londoners; Comparison of hospital patients. Lancet. 1954; 2: 132.
49. Springett V.H., Adams J.C.S., D'Costa T.B., Hemming M.: Tuberculosis in immigrants in Birmingham, 1956-1957. Br. J. Prev. Soc. Med. 1958; 12: 135.
50. Roe. J.T.N.: Tuberculosis in Indian immigrants. Tubercle. 1959; 40: 387.
51. Stevenson D.K.: Tuberculosis in Pakistanis in Bradford. Br. Med. J. 1962; 1: 1386.
52. Springett V.H.: Tuberculosis in immigrants: an analysis of notification in Birmingham. 1960-62. Lancet. 1964; 1: 1091.
53. Springett V.H.: Tuberculosis among immigrants in Great Britain. Bull. Int. Union Tuberc. 1965; 36: 122.
54. British Tuberculosis Association: Tuberculosis among immigrants in England and Wales, a national survey in 1965. Tubercle. 1966; 47: 145.
55. Springett. V.H.: Changing pattern of tuberculosis notification in Birmingham. Tubercle. 1969; 50:313.
56. Gardner P.A., Moss P.D., Stalker R. : tuberculosis and the immigrant in Blackburn. Public Health. 1972; 86 :189.
57. British Thoracic and Tuberculosis Association : A Tuberculosis survey in England and Wales 1971; the influence of immigration and country of birth upon notifications. Tubercle. 1973; 54: 249-260.
58. British Thoracic and Tuberculosis Association. :Tuberculosis among immigrants related to length of residence in England and Wales. Br. Med. J. 1975; 3 :698-699.
59. Joint Tuberculosis Commitee:Tuberculosis among immigrants in Britain. Br. Med. J. 1978; 1: 1038-1040
60. Mc. Nicol N.W.: Tuberculosis in Brent. Br. J.Dis.Chest. 1979; 73: 51-52.

61. Khogali. M.: Tuberculosis among immigrants in the United Kingdom: the role of occupational health services. *J.Epidemiol. Com. Health.*1979; 33:134-137.
62. Medical Research Council : National survey of tuberculosis notifications in England and Wales 1978/79. *Br. Med. J.* 1980; 281:895.
63. Mc. Carthy OR.: Asian immigrant Tuberculosis- the effect of visiting Asia. *Br. J. Dis Chest.* 1984; 78: 248-253.
64. Medical Research Council Tuberculosis and Chest Unit.: National survey of notification of tuberculosis in England and Wales in 1983.*Br. Med. J.* 1985; 291:658-661.
65. Grigg E.R.N.: The arcana of tuberculosis with a brief epidemiological history of the disease in the USA. part III. *Am Rev. Respir. Dis.* 1958; 78:426-453.
66. Massachusetts Department of Public Health: Tuberculosis and the new citizen. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285:919.
67. Pitchenick A.E., et al.: the prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians. *N.Engl. J. Med.* 1982; 307: 162-165.
68. Jacobson M.L., Mercer. M.A., Miller L.K., Simpson. T.W.: Tuberculosis risk among migrant farm workers an the Delmavara peninsula.*Am. J. Public Health.* 1987; 77(1): 29-32.
69. Ashley M.J., Anderson T.W., Le Riche W.H. : The influence of immigration on tuberculosis in Ontario. *Am. Rev. Respir Dis.* 1974;110: 137-146.
70. Enarson. D. , Ashley M.J., Grzybowski S : Tuberculosis in immigrants to Canada. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 11-18.
71. Enarson D.A.,Sjögren I, Grzybowski S.: incidence of tuberculosis among Scandinavian immigrants in Canada. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61: 139-142.
72. Ott A.: Tuberculosis in foreing workers in Switzerland. *Bull. Int. Union. Tuberc.* 1965;36:105.
73. Neuman G.: tuberculosis of immigrant and foreing workers in Federal Republic of Germany. *Bull. Int. Union. Tuberc.* 1965; 36: 114
74. Brocard H.: Tuberculosis among foreing workers in France. *Bull. Int. Union . Tuberc.* 1965;36:119
75. Drion R.: Tuberculosis among foreing workers in the Netherlands. *Bull. Int.Union Tuberc..*1965; 36:119
76. Holmdahl S.G.: Four population groups with relatively high tuberculosis incidence in Göteborg, 1957-1964. *Scand.J. Resp. Dis.*1967,48:308.

77. Howells G. : The Australian tuberculosis campaign. Bull. Int. Union Tuberc.1970; 44: 147.
78. Grzybowski.S, Allen EA.: The Challenge of tuberculosis in decline. A study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada. Am. Rev. Respir. Dis. 1964;90 : 707-720.
79. Goldstein R.S., Contreras M., Craig G.A., Cheung O.T.: Tuberculosis a review of 498 recent admissions to hospital. Can. Med. Assoc. J. 1982; 126 (5): 490-492.
80. Vanema A. : The Status of tuberculosis control in New York city. Public Health Rep. 1982; 97 (2) : 127-133.
81. Sbarbaro J.A.:Tuberculosis: the new challenge to the practicing clinician. Chest. 1975; 68 (Suppl): 436-442.
82. C.D.C. Division of tuberculosis Control: Tuberculosis and migrant farm workers. Atlanta: Centers for Disease Control, June 1985.
83. Leff A., Lester I.W., Addington W.W. : Tuberculosis. A Chemotherapeutic triumph but a persistent socioeconomic problem. Arch Intern Med. 1979;139: 1375-1377.
84. Webb G.B.: Tuberculosis. New York, Paul B. Hoeber Inc, 1936,pp: 20-24. Citado por Leff A, et al. 1979.ibid.
85. Keers R.Y.: Pulmonary tuberculosis: a journey down the centuries.London, Belliere Tindall,1978.citado por Leff A., et al 1979 ibid
86. Bishop P.J.:Some curiosities of the literature of tuberculosis. Tubercle. 1974; 55 (2). 153-162.
87. Morse D., Brothwell D.R., Vcko P.J.: Tuberculosis in ancient Egypt.Am. Rev Respir.Dis. 1964;90:524.
88. Zimmerman M.R.:Pulmonary and osseus tuberculosis in an egyptian mummy. Bull NY. Acad. Med.1979; 55:604-608.
89. Smith.G.E. and jones W.F. :Archaeological Survey of Nubia:Report on the human remains. Cairo, Nat.Print Off.1910.Citado por Zimmerman M.R.1979. ibid.
90. Reichman L.B., O'Day R. : Tuberculosis infection in an urban population. Am. Rev. Respir. Dis. 1978; 117:705-712.
91. Chapman J.S., Dyerly M.D. : Social and other factors in intrafamilial transmision of tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1964; 90:48-60.

92. Comstock G.W., Palmer C.E.: Long- term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am.Rev. Respir. Dis.* 1966; 93:171-183.
93. Anonimo: Tuberculosis and social class (editorial). *Tubercle.* 1979;60:191-193.
94. Martoy J.: Incidencia de la tuberculosis en el Uruguay según profesiones y oficios. *El Torax.* 1967;16(4) :231-235.
95. Editorial: Tuberculosis and diseases of the chest. Fifty years on 1906-1956: Then and now. *Brit. J. Tuberc.* 1956; 50:3.
96. Monahan R. : Social problems in relation to medicine. *Can. Med.Assoc. J.* 1911;1: 337-343.
97. Comite de expertos en tuberculosis.: la tuberculosis en Cataluña: informe. Barcelona. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguritat Social .1983. pag: 175-177.
98. Waaler T. :Tuberculose et developpement socio-economique. *Bull Int. Union. Tuberc.* 1982; 57: 207-211.
99. March. P.: La evolución de la tuberculosis en España: situación actual. Dificultades y errores epidemiológicos. *Arch. Bronconeumol.* 1987; 23: 181-191.
100. Kuemmer J.M., Comstok G.W.: Sociologic concomitants of tuberculin sensitinty. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1967; 96: 885-892..
101. Engel A., Roberts J.: Tuberculin Skin test reaction among adults 25-74 years, United States, 1971-72. National Health Survey, series 11. no 204. Publication No (HRA) 77-1649. U.S. Departement of Health Education and Welfare, Washington D.C. 1977.
102. Reichman L.B., O'Day R.: Tuberculosis infection in an urban population. *Am. Rev. Respir Dis.* 1978; 117: 705-712.
103. Batalla J., Caylá J.A.: Prospeccion tuberculínica en un barrio gitano de Barcelona. *Gas. Sanit. Barc.* 1987; 1: 53-57.
104. Zeidberg. L.D., Gaas R.S., Dillon A., et al.: The Williamson Country tuberculosis: a twenty four-year epidemiologic study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1963; 87 (3): 1-88.
105. British Medical Research. Council.: National tuberculin survey 1949-1950. *Lancet.* 1952;1: 775-791.
106. Farer L.S.: Mycobacterium tuberculosis: bacteriology, epidemiology and treatment. En: Mandel G.L. Principles and practice of infections diseases. New York. Wiley. 1975. pag: 1905-1924.
107. Oppenheim P.A., Laudes J.H.: Household tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* 1944; 49: 374.

108. Puffer R.R., Stewart H.C., Gass R.S.: Tuberculosis in household associates: influence of age and relationship. *Amer. Rev. Tuberc.* 1945; 52: 89.
109. Stein L.: Glasgow tuberculosis and housing. *Tubercle.* 1954; 35: 195.
110. National Center for Diseases Control.U.S. Public Health Service.: 1974- Tuberculosis statistics: States and cities. Atlanta, Georgia. CDC, Publication N(CDC) 76-8249, Washington D.C., 1975
111. Cauchie P., Volckaert A., Afira A., Vincken W.: Socioeconomic factors in tuberculosis. *Chest.* 1986; 90: 787.
112. Daniel T., Cauthen G.M., Collins F.M., et al.: Improving methods for detecting infected persons at risk of developing disease.*Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 409-413.
113. Greenwood. M.: Epidemics and crowd-diseases: an introduction to the study of epidemiology. London: Williams & Norgate, 1935: 352-360. Citado por: Vanderbroucke J.P.: Historical interpretations of the decline of tuberculosis mortality. *Am. J. Epidemiol.*1987; 125: 750.
114. Wishnow R.M., Steinfeld J.L.: The conquest of the mayor infections diseases in the United States : a bicentennial retrospect. *Ann Rev. Microbiol.* 1976; 30: 427.
115. Terris M.: Relation of economic status to tuberculosis mortality by age and sex. *Am.J. Public Health.* 1948; 38: 1061-1069.
116. British Thoracic and Tuberculosis Association: A survey of tuberculosis mortality in England and Wales in 1968. *Tubercle.*1971; 52:1.
117. Borrell C.: Mortalitat a la ciutat de Barcelona 1986. *Estatistiques de salut. Serie Estadistica de L'Institut Municipal de la Salut.* Barcelona: Ajuntament de Barcelona, 1987.
118. Bourgeois. P.: De la phtisie romantique á la tuberculose, maladie commune. *Bull. Acad. Natle. Med.* 1986; 160 (7) : 909-914.
119. Anonimo: Hitler's lung 1945. *Med. Times.* 1972; 100 (7): 226-227.
120. Agricola G.: *De re Metallica* (1556) Book I, translated from first edition of 1556 by H.C. Hoover and L. Hoover, San Francisco: Mining and Science press, 1912, 12 vol. Citado por Burke R.M., et al. 1979, op. cit.
121. Lanza A.J., Vane R.J.: The prevalence of silicosis in the general population and its effects upon the incidence of tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 1934; 29:8-16.
122. Gardner L.V.: Silicosis and its relationship to tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 1934, 29: 1-7.

123. Gooding C.G.: Pneumoconiosis in South Wales anthracite miners. *Lancet*. 1946; 2:891-896.
124. Theodos P.A., Gordon B.: Tuberculosis in anthracosilicosis. *Am. Rev. Tuberc.* 1952; 65: 24-47.
125. Trasko V.M. Some facts on the prevalence of silicosis in the United States. *Arch.Indust. Health.* 1956;14: 379-386.
126. Catncart R.T.; Theodos P.A.; Fraimow W.: Anthracosilicosis. *Arch. Intern. Med.* 1960; 106: 368-377.
127. Paul R.: Silicosis in Northern Rhodesia copper miners. *Arch. Environ Health.* 1961; 2: 96-109.
128. Chatgidakis C.B.: Silicosis in South African white gold miners. *Medical Proceedings.* 1963; 9: 383-392.
129. Burce T.: Silicotuberculosis. *Scand J. Resp. Dis. Suppl.* 1968; 65:139-146.
130. Prowse K., Cavanagh P.: Tuberculosis in the potteries. *Lancet.* 1976; 2 (7981) : 357-359..
131. Hetherington H.W., Mc Phedron F.M., Landis HRM, et al: Futher study of tuberculosis among medical and other university students. *Arch. Intern. Med.* 1935, 55: 709-734.
132. Brean H.P., Kane L.W.: Pulmonary tuberculosis in Harvard medical Students. *N.England J.Med.* 1946; 235: 315-321.
133. Smith D.T., Johnston W.W., Cain I.M., et al: Changes in the tuberculin pattern in students between 1930 and 1960. *Am.Rev. Respir. Dis.* 1961; 83: 231-234.
134. Israel H. , Hetherington H.W. Ord J.G.: A study of tuberculosis among students of nursing. *JAMA.* 1941; 117: 839-844.
135. Levine I.: Tuberculosis risk in students of nursing. *Arch. Intern Med.* 1968; 121: 545-548.
136. Weiss W.: Tuberculosis in student nurses at Philadelphia General Hospital. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 107 : 136-139.
137. Reid D.D.: Incidence of tuberculosis among workers in medical laboratories. *Br. Med. J.* 1957; 2 : 10-14.
138. Harrington. J.M., Shannon H.S.: Incidence of tuberculosis, hepatitis, brucellosis, and shigellosis in British medical laboratory workers. *Br. Med. J.* 1976;1: 759-762.
139. Brahdy L.: Tuberculosis in hospital personel. *JAMA.* 1940; 114: 102-106.

140. Barrett-Connor E.: The epidemiology of tuberculosis in physicians. *JAMA*. 1979; 241 (1): 33-38.
141. Price LE., Rutala WA., Samsa G.P.: Tuberculosis in hospital personel. *Infec. Contr.* 1987; 8 (3): 97-101.
142. Myers J.A., Boynton R.E., Diehl S.: Tuberculosis among nurses. *Dis. Chest*. 1955; 28: 1-28.
143. Mac Gregor R.R.: A year's experience with tuberculosis in a private urban teaching hospital in the postsanatorium era. *Am. J. Med.* 1975; 58: 221-228.
144. Ehrenkranz N.J., Kicklighter J.L.: Tuberculosis outbreak in a general hospital: evidence for airborne spread of infection. *Ann Intern. Med.* 1972; 77: 377-382.
145. Stewart C.J.: Tuberculosis infection in a pediatric department. *Br. Med. J.* 1976; 1 (600) : 30-32.
146. Horne N.W.: Control and prevention of tuberculosis : a code of practice. *Thorax*. 1984; 39 (5) : 321-325.
147. Bates J.H., Potts W.E., Lewis M.: Epidemiology of primary tuberculosis in an industrial school. *New Engl J. Med.* 1965; 272: 714-717.
148. Wales J.M., Buchan A.R., Cookson J.B., Jones D.A., Marshall BSM.: tuberculosis in a primary school ; the Uppingham outbreak. *Br. Med. J.* 1985; 291: 1039-1040.
149. Sacks J.J., Brenner E.R., Breeden D.E., Anders H.M., Parker R.L.: Epidemiology of a tuberculosis outbreak in a South Carolina junior high school. *Am. J. Public Health*. 1985; 75 (4): 361-5.
150. Katz J., Kunofsky S., Locke B.Z.: Tuberculosis morbidity and mortality among mental patients as compared with the general population. *Am. Rev. Tuberc.* 1954; 70: 32-48.
151. Stead W.W., Lofgren J.P., Warren E.: Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N.Engl.J. Med.* 1985;312: 1483-1487.
152. Stead W.W.: Tuberculosis among elderly persons: an outbreak in a nursing home. *Ann Intern. Med.*1981; 94: 606-610.
153. Narain J.P., Lofgren J.P., Warren E., Stead W.W.: Epidemic of tuberculosis in a nursing home: a retrospective cohort study. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1985; 33. 258-263.
154. Alvarez S., Shell Ch., Berk S.L.: Pulmonary tuberculosis in elderly men. *Am.J. Med.* 1987; 82: 602-607.
155. Heer F.F., Mosser K., Weisbach J.: Tuberculosis North Dakota. *M.M.W.R.* 1979; 27: 523-526.

156. Center for Diseases Control: Tuberculosis in a nursing home-Oklahoma M.M.W.R. 1980; 29: 465-467.
157. Center for Disease Control: Tuberculosis in a nursing care facility. Washington. M.M.W.R. 1983; 32: 121-122.
158. Ronson J.B.: Tuberculosis in penal institutions. Document N° 142 U.S. House of Representatives, 58th Congres, 1904. Citado por Snider D.F. 1984. op.cit.
159. Rector L.: Health and medical service in American prisons and reformatories. National Society of Penal Information. 1929. Citado por Snider D.E. 1984: op.cit.
160. Stead W.W.: Control of tuberculosis in institutions.Chest. 1979; 76: 797-800.
161. Chevally B., Haller R., Bernheim J.: Epidémiologie de la tuberculose pulmonaire en milieu carcéral. Schweiz. Med. Wschr. 1983; 113: 261-265.
162. Agüero R., Arranz C., Cadifanos A., et al: Estudio sobre la prevalencia de enfermedad- infección tuberculosa en el penal de el "Dueso" (Santofña) Cantabria. Libro de Ponencias de las VI Jornadas de Medicina Familiar y Comunitaria. Zaragoza. 1985. pag. 59-66.
163. Stead W.W.: Undetected tuberculosis in prison : source of infection for community at large. JAMA .1978; 240 (23): 2544-2547.
164. American Public Health Association: Standars for health services in correctional institutions. Washington D.C. American Public Health Association. 1976.
165. Goldsmith S.B.: Prison health : travesty of justice. New York, Prodist,1975.
166. Bettag O.L.: Tuberculosis in prisons. Dis. Chest. 1945; 11: 313-339.
167. American Trudeau Society .: Report of the American Trudeau Society Committee on tuberculosis in penal and other institutions. Am. Rev. Tuberc. 1947; 44: 469.
168. Gerry M.W.: Tuberculosis case-finding survey in penal and correctional institutions in Ohio. Dis. Chest. 1948; 14: 862.
169. Katz J., Plunkett R.: Prevalence of clinically significant pulmonary tuberculosis among inmates of New York State. Am. Rev. Tuberc. 1950; 61: 51-56.
170. Meyers H.D., Jacobson G., Oeschli F.W.: The Los Angeles county jail chest roentgenographic screening program. Am. Rev. Tuberc. 1956; 74: 590-596.
171. King L., Geis G.: Tuberculosis Transmission in a large urban jail JAMA. 1977; 237: 791-792.

172. Thompson D.H., Trachtman L., Greenberg H.B., Schilling R.P.: Orleans parish prison still needs program for tuberculosis control. *JAMA*. 1977; 237: 2286.
173. Abels H., Feibes H., Mandel E., Girard J.A.: The large city prison a reservoir of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 101: 706-709.
174. Editorial: Screening for tuberculosis. *Br. Med. J.* 1977; 2: 538.
175. Stead W.W.: Resolution of a tuberculosis epidemic. Quantitative estimate of impact. *Am. Rev. Respir. Dis.*
176. Laidlaw SIA.: Glasgow common lodging houses and the people living in them. Glasgow Health & Welfare Committee, Glasgow Corporation, 1955.
177. Marsh K.: Tuberculosis among the residents of hostels and lodging houses in London. *Lancet*. 1957; 1: 1136-1138.
178. Nardell E., Mc Inns B., Thomas B., Weidhaar S.: Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N. Engl J. Med.* 1986; 315: 1570-1575.
179. Patel K.R.: Pulmonary tuberculosis in residents of lodging houses, night shelters and common hostels in Glasgow: a 5- years prospective survey. *Br. J. Dis. Chest.* 1985; 79 (1): 60-66.
180. Joint Tuberculosis Council: Tuberculosis in vagrants and inmates of lodging houses. *The Medical Officer*. 1965; 93:103-140.
181. Weidhaas S., Barry M.A., Bergande E., et al. : Epidemic Tuberculosis (TB) in shelters for Massachusetts homeless. *Am. Rev. Respir Dis.* 1985;131: A 231.
182. Shanks N.J., Carrol R.B.: Persistent tuberculosis disease among inmates of common lodging houses. *J. Epidemiol. Comm. Health.* 1984; 38 (1) : 66-67.
183. Alstrom CH., Lundelenius R., Salum I.: Mortality among homeless men. *Br. J. Addict.* 1975;70: 245-252.
184. Grzybowski S., Allen E.A., Black W.A., et al.: Inner city survey for tuberculosis: evaluation of diagnostic methods. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1311-1316.
185. Shanks N.J., Carroll K.B.: Improving the identification rate of pulmonary tuberculosis among inmates of common lodging houses. *J. Epidemiol Community Health.* 1982; 36: 130-132.
186. British Thoracic Association: A study of a standardised contact procedure in tuberculosis. *Tubercle*. 1978; 59: 245-259.
187. Rose CE., Zerbe G.O., Lantz S.O., Bailey W.C.: establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am. Rev. Respir.* 1979; 119: 603-609.

188. Laudan R.G., Williamson J., Johnson JM.: An analysis of 3485 contacts in the city of Edimburg,1954-55. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1958; 77: 623-643.
189. Capewell S., Leich A.G. :The value of contact procedures for tuberculosis in Edimbourgh. *Br. J. Dis. Chest.* 1984; 78 (4) : 317-329.
190. Comité de Expertos en Tuberculosis. 1983. Op. cit: pag 24-25..
191. Shaw J.B., Wynn-Williams N.: Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum sttus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1954; 69 : 724-732.
192. Struthers E.B., Keun H., Sook Ham S., et al.: Tuberculosis contacts in Seoul. Korea. An analysis of 3.002 households contacts, 1959.*Am.Rev.Respir. Dis.* 1961;83:808.
193. Geiger FL. Kuemmerer J.M.: tuberculosis case finding among contacts in seven South Carolina counties. *Pub. Health Rep.*1963; 78: 663.
194. Van Geuns H.A., Meijer J., Styblo K.: Resultats de l'examen des sujets en contact avec des malades tuberculeux a Rotterdam. *Bull. Un. Inter. Tuberc.* 1975; 50:105.
195. Grzybowski S., Barnett G.D., Styblo K.: Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull. Int.Union. Tuberc.* 1975;60:90.
196. Davies B.H.: Infectivity of tuberculosis. *Thorax.*1980; 35:481-482.
197. Cheah J.S., Thai A.C., Alli R., Chan L., Wang K.W., Yeo PP.B.: Infections in diabetes with special reference to dibetics in Singapore. *Ann. Acad. Med.*1985; 14: 240-246.
198. Matsuda M., Sawoda H., Kikuchi Y., et al.: Pulmonary Tuberculosis and diabetes melittus. *Kekkaku.* 1982 ; 57 (1): 659-663.
199. Joslin E.P.: Diabetes in the future. *Diabetes.* 1961; 10: 148-150.
200. Perret L.: Pulmonary Tuberculosis and diabetes mellitus. *Scand J. Resp. Dis.* 1970; 72 (Suppl): 68-71.
201. Marais R.M.: Diabetes mellitus in black and coloured tuberculosis patients. *S.Afr.Med. J.* 1980; 57:483-484.
202. Edsall J.,Collins J.G., Gram. JAC.: The reactivation of tuberculosis in New York city in 1967. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 102: 725-732.
203. Zack M.B.; Fulkerson L.L., Stein E.: Glucosa intolerance in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108: 1164-1169.
204. Baucot K., Dillon E., Cooper D., Muer P.: Tuberculosis among diabetics *Am. Rev. Respir. Dis.* 1952; 65 (suppl 1): 1-50.

205. Silwer., Oscarsson P.: Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. *Acta Med.Scand.* 1958; 161 (suppl 335) : 1-48.
206. Wheat L.J.: Infections and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1980; 3: 187-197.
207. Weaver R.A.: Unusual radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 109: 162-163.
208. Pinching A.: The acquired immune deficiency syndrome: with special reference to tuberculosis. *Tubercle.* 1987; 68: 65-69.
209. Pape J.W., Liantand B., Thomas F. et al.: Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N. Engl J. Med.* 1983;309: 545-550.
210. Pitchenik A.E., Cole C., Russell B.W., Fisch M.A., Spira T.J., Snider D.E.: Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among haitian and non- haitian patients in Florida. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101 (5) : 641-645.
211. Handwerger S., Mildvan D., Senie R., Mc Kinley F.W.: Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome at a New York City hospital. 1978-1985. *Chest.* 1987; 91: 176-181.
212. Sunderam G., Mc Donald R.J., Maniatis T., Oleske J., Kapila R., Reichman L.B.: Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA.* 1986; 256: 362-366.
213. Louie E.; Rice L.B., Holzman R.S.: Tuberculosis in non- haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1986; 90: 542-545.
214. Guarner J., Rio C., Slade B.: Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA.* 1986; 256: 3092.
215. Ausina V., Condom M.J. :Tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana (Editorial). *Arch. Bronconeumol.* 1987; 23: 161-162.
216. Rieder H.L., Snider D.E.: Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome (Editorial). *Chest.* 1986; 90: 469-470.
217. Goldman K.P.: AIDS and tuberculosis. *Tubercle.* 1988; 69: 71-72.
218. Mann J., Snider D.E., Francis H., et al.: Association between HTLV-III/LAV infection and tuberculosis in Zaire. *JAMA.* 1986; 256: 346.
219. Pitchenik A.E., Rubinson H.A.: The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am. Rev. Respir Dis.* 1985; 131: 393-396.
220. Snider D.E.: The relationship between tuberculosis and silicosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 445.

221. Morgan E.J.: Silicosis and Tuberculosis. *Chest*. 1979; 75: 202-203.
222. Anónimo : Sarcoidosis and tuberculosis (Editorial). *Br. Med. J.* 1974; 4 (5937) : 124-125.
223. Boeck C. Sarcoidosis and tuberculosis *Arch. Derm. Syphil* 1905; 73: 301. Citado por : Anónimo. *Br. Med. J.* 1974; 4: 124-125.
224. Scadding J.C.: *Mycobacterium tuberculosis* in the aetiology of sarcoidosis. *Br. Med. J.* 1960; 2 : 1617-1623.
225. Kent D.C., Houk V., Elliot R., Sokolowski J., Baker J., Sorensen K.: The definitive evaluation of sarcoidosis. *Am.Rev. Respir. Dis.* 1970 ; 101 : 721-727.
226. Mikail J.R., Mitchell DN., Drury R.: Identical twins, one presenting with tuberculosis, the other with sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 102: 636-340.
227. Manning P., Clancy L.: HLA typing in a family with sarcoidosis and tuberculosis. *Irish J. Med.Science*.1987; 156: 16-17.
228. Scadding J.G: Sarcoidosis and tuberculosis. *Postgrad. Med. J.* 1970; 46:465.
229. Kaplan M.H., Amstrong D., Rosen P.: Tuberculosis complicating neoplastic disease. *Caucer.* 1974; 33 : 850-858.
230. Feld R., Bodey G.P., Groschel D.: Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern. Med.* 1976; 136 : 67.
231. Orbals D.W., Marr J.J. : A comparative study of tuberculosis an other mycobacterial infections and their associations with malignancy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117 (1) : 39-45.
232. Haegi V., Gloorr F., Burger J.: Tuberkulose bei patienten mit malignomen, autoaggressionskrankheiten und immunsuppression. *Prax. Klin. Pneumol.* 1983; 37: 430-435.
233. Bates J.H. : Tuberculosis, susceptibility and resistance. *Am. Rev.. Respir. Dis.* 1982 ;125 (3pt 2) :20-4.
234. Aspevik E. : Coexisting carcinoma of the lung and tuberculosis. *Scand J. Respir. Dis.* 1970; 72 (Suppl) :5-12.
235. Tschirkov A., Bernath B., Krause E. : Zur problematik der koinzidenz der aktiven lungentuberkulose und des lungerkarzinoms. *Prax. Pneumol.* 1978; 32 : 659-664.
236. Mock C.K.,Nandi P. ,Ong G.B.: Coexistent bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis. *J. Thoracic Cardiovascular.Surg.* 1978; 76: 469-472.

237. Hinds M.W. :Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125 (6) : 776-778.
238. Mercer A.J. : risk of dying from tuberculosis or cancer : futher aspects of a posible association. *Int. J. Epidemiol.* 1981; 10 (4) : 377-380.
239. Aoki K. : Epidemiological study on pulmonary tuberculosis and lung cancer. *Kekkaku.* 1985 ; 60 (12) : 629-642.
240. Pradhan R.P. , Katz L.A. , Nidus B.D. , et al : Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA.* 1974; 229 : 798-800.
241. Freeman R.M., Newhouse Ch. E. , Lawton R.L. : Absence of tuberculosis in dialysis patients. *JAMA.* 1975; 233 : 1356.
242. Inamoto H., Ino Y.A. : A clinical study on 10 cases of tuberculosis developed in chronic dialysis patients. *Kekkaku.*1981; 56 (3) : 117-122.
243. Mc Whinney N., Khan O., Williams G. : Tuberculosis in patients under-going maintenance haemodialisis and renal transplantation. *Br.J. Surg.* 1981; 68 (6) :408-411.
244. Castillo A. , Anaya F. , Valderrábano F. : Tuberculosis activa en pacientes en hemodialisis. *Med. Clin. (Barc.).* 1983; 80 (16) : 700-703.
245. Andrew OT., Schoenfeld. P.Y. , Hopewell. P.C., Humphrey M.H.: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Med.* 1980; 68: 59-65.
246. Lloveras J. , Peterson P.K., Simmonds R.L., Najarian J.S. : Mycobacterial infections in renal transplant recipients. Seven cases and a review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142 : 888-892.
247. Flick J.A. : Does mealses really predispose to tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114 (2): 257-265.
248. Sahn S. , Lakshminarayan S. : Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Br. J. Dis. Chest.* 1976; 70 : 195-205.
249. Claman H.N. : Corticosteroids and Lynphoid cells. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287 : 388-391.
250. Fauci A. : Glucocorticoid therapy : mechanisms of action and clinical considerations. *Ann. Intern. Med.* 1976 ; 84 : 304-315.
251. Gallant C. , Kenny P. : Oral glucocorticoids and their complications. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 14 : 161-177.
252. Schatz. M., Patterson R. , Klaner R., Falk J. : The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann. Intern.Med.* 1976; 84 (3);261-265.

253. Anónimo : Tuberculosis in corticosteroids-treated asthmatics. *Br. Med. J.*: 1976; 2 (6030) : 266-267.
254. Iseman M.D. : Tuberculosis prophylaxis during corticosteroid therapy. *JAMA*. 1987 ; 258 (2) : 263-264.
255. Haanaes O.C. , Bergman A. : Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983 ; 64 : 294-297.
256. Millar J.W. , Harne N.W. : Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*. 1979; 1 (8127) : 1176-1178.
257. Winkelbauer A., Frisch A.V. : Ulcus pepticum und lungentuberkulose. Zur frage ihrer gegenseitigen Beeinflussung. *Wien. Klin. Wochnschr.* 1927; 40: 309-313.
258. Thorn P.A. , Brookes V.S., Waterhouse J.A. : Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis. *Br. Med. J.* 1956;1 : 603-608.
259. Steiger Z. , Nickel W.O. , Shannon G.J. , Nedwicki F.G. , Higgins R.F.: Pulmonary tuberculosis after gastric resection. *Am. J. Surg.* 1976 ; 131 (6) : 668-671.
260. Di Benedetto A., Diamond P. , Essig H.C. : Tuberculosis following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet.*1972 ;134 : 586-588.
261. Hanngren A. , Reizenstein P. : Studies in dumping syndrome. V Tuberculosis in gastrectomized patients. *Am. J. Dig. Dis.* 1969 ; 14 : 700-710.
262. Snider D.E.Jr. : Tuberculosis and gastrectomy (editorial). *Chest.* 1985; 87 : 414-415.
263. Snider D.E. Jr. : Jejunioileal bypass for obesity : a risk factor for tuberculosis (editorial). *Chest.* 1982 ; 81 (5) : 531-532.
264. Comstock G.W. : Tuberculosis in twins : a reanalysis of the prophit survey. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978 ; 117 :621-624.
265. Enarson D., Grzybowski S. : Incidence of active tuberculosis in the native population of Canada. *Can. Med. Assoc. J.* 1986; 134 : 1149-1152.
266. Kushigemachi M. , Schneiderman L.J. , Barrett-Connor E. : Racial differences in susceptibility to tuberculosis : risk of diseases after infection. *J. Chron Dis.* 1984; 37 : 853-862.
267. Edwards L.B. , Livesay U.T. , Acquaviva F.A. : Height, weight, tuberculosis infection, and tuberculosis disease. *Arch. Environ. Health.* 1971 ; 22 : 106-112.
268. Tverdal A. : Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986 ; 69 : 355-362.

269. Waaler H.T. : Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta. Med. Scand.* 1983 ; 679 (Suppl) :1-54.
270. Cameron N. , Scheepers L. : An anthropometric study of pulmonary tuberculosis patients from Taung , Bophuthatswana , South Africa. *Hum Biol.* 1986 ; 58 (2) : 251-259.
271. Al-Arif L.I. , Goldstein R. , Affronti L.F. , Janick B.W. : HLA-BW15. and tuberculosis in a North American black population. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 120 : 1275-1278.
272. Hafez M. , El-Salab S.H. , El-Shennawy. , Bassiony M.R. : HLA-antigens and tuberculosis in the Egyptian population. *Tubercle.* 1985; 66 (1) : 35-40.
273. Singh S.P. , Mehra N.K. , Dingley H.B. , Pande J.N. , Vaidya M.C. : HLA-A,-B,-C and -DR antigen profile in pulmonary tuberculosis in North India. *Tiss.Antigens.* 1983; 21 (5) :380-384.
274. Hwang Ch. , Khan S. , Ende N. , Mangura B.T., Reichman L.B., Chou J. : The HLA- A,-B, and DR. Phenotypes and tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 : 382-385
275. Viskum K. : The ABO and rhesus blood groups in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1975; 56 : 329-334.
276. Ako H. , Mikanni R. , Sakaguchi Y. , et al. : Clinical investigation of correlationship between pulmonary tuberculosis and drinking. *Kekkaku.* 1985 ; 60 (12) : 609-616.
277. Ludes H. : Über den einfluß des alkoholismus auf epidemiologie und prognose der tuberkulose. *Lebensvers. Med.* 1982; 34: 105-107.
278. Cross F.S. ,Long M.W. , Banner A.S. , et al. : Rifampin-isoniazid therapy of alcoholic and non alcoholic tuberculous patients in a U.S. Public Health service cooperative therapy trial. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122 : 349-355.
279. Bailey W.C. , Sellers C.A., Sutton F.D. , Sheehy T.W. , Maetz H.M. : Tuberculosis and alcoholism . A partial solution throgh detection. *Chest.* 1978; 73 (2) :183-185.
280. Brown K.E. , Campbell A.H. : Tobacco, alcohol and tuberculosis. *Brit. J. Dis. Chest.* 1961 ; 55 : 150-158.
281. Edwards G. : Tuberculosis and the alcoholic. *Lancet.* 1978 ; 2 : 460-461.
282. Friedman L. : Tuberculosis screening in alcoholics and addicts. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 : A 230.
283. Adams H.G. , Jordam C. : Infections in the alcoholic. *Med. Clin. North Am.* 1984 ; 68 : 179-200.

284. Ruffino-Netto A. , Caron-Ruffino M. : Interação de factores riscos em tuberculose. Rev. Saúde Publ. 1979 ; 13 : 119-122.
285. Reichman L.B. , Felton C.P. , Edsall J.R. : Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. Arch. Intern. Med. 1979 ; 139 : 337-339.
286. Kindelan J.M. , Jurado R. , Sánchez P. : Tuberculosis y adicción a drogas por vía parenteral. Rev. Clin. Esp.1987; 181: 121-122.
287. Werner V.E. : Die epidemiologie der tuberkulose. Z.Ges. Inn. Med. 1985; 40: 22-25.
288. Comstock G.W., Livesay V.T., Woolpert S.F. ; The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am. J. Epidemiol 1974; 99: 131-138.
289. Orme I.M. : Aging and immunity to tuberculosis: increased susceptibility of old mice reflects a decreased capacity to generate mediator T lymphocytes J. Immunol 1987; 138 : 4. 414-4.419.
290. Horwitz O., Wilbek E., Erickson P.A. : Epidemiologic basin of tuberculosis eradication. 10. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low-prevalence area. Bull. WHO.1969; 41. 95-113.
291. American Thoracic Society: Supplement on future research in tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 134: 401-423.
292. Schlesselman J.J. Choosing among research strategies. En: Case-control studies. Desing, conduct, analisis. New York. Oxford University Press.1982. Pag: 17-20.
293. Cochran W.G.: The estimation of sample size. En: Sampling techniques.3ª edición. New York. John Wiley & Sons 1977. pag 72-88.
294. Schlesselman J.J. ibid. Sample size pag: 144-170.
295. Breslow N.E., Day N.E.: The control series. En: Statistical methods in cancer research. Vol.1. Analisis of case-control Studies. Lyon IARC. Scientific Publication Nº 32. 1980. pagina: 25-28.
296. Cole P. : The envolving case-control study. J.Chron. Dis.1979; 32: 15-27.
297. Ibrahim M.A., Spitzer W.O. : The case-control study. the problem and the prospect. J. Chron Dis. 1979; 32: 139-144.
298. Kleinbaum D., Kupper L., Morgenstern H.: Matching in epidemiologic studien. En: Epidemiologic Research. Principles and quantitativemethods. New. York. Van Nostrand Reinhold Company 1982. pag.: 377-402.
299. Breslow N.E. ibid : Matching. Página: 28-32.

300. Khan M.A., Kovnat D.M., Bachus B., Whitcomb M.E., Brody J.S., Snider G.L.: Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. *Am. J. Med.* 1977; 62: 31-38.
301. Horwitz O., Comstock G.W. : What is a case of tuberculosis? The tuberculosis case spectrum in eight countries evaluated from 1235 case histories and roentgenograms. *Int. J. Epidemiol.* 1973; 2: 145-152.
302. Survey Research Center. Institut for Social Research : Coosing respondents. En.: Interviewer's manual. Revised edition. Michigan. Institute for Social Research, The University of Michigan, Ann Arbor. 1976. página: 91-99.
303. Fontanillo E. : Diccionario de Geografía. Madrid. E.G. Anaya S.A. 1986. página: 54-55.
304. Capel H.: Definición de lo urbano. *Estudios Geográficos.* 1975; 1: 265-301.
305. Abramson J.H. : The variables. En: Abramson J. H.: Survey methods in community medicine. New York. Churchill Livingstone. 1979. página: 66-72.
306. Ritson E. B.: Respuesta de la comunidad a los problemas relacionados con el alcohol. Cuadernos de Salud Pública Nº 81. OMS. Ginebra. 1985.
307. Southern European Committee on health promotion and smoking control: Tobacco smoking attitudes and behaviour of health. Core questionnaire for a pilot survey to be used in a collaborative study in southern Europe. Padua, 8-9 october. 1984.
308. Stolley P., Schlesselman J.: Planning and conducting a study. En: Schlesselman J.: Op. cit. página: 101-104.
309. Survey Research Center.: Recording and editing the interview. En: S.R.C. op. cit .página: 19-28.
310. Breslow N.E., Day N.E. Op.cit.: Information gathering. página : 32-34.
311. Abramson J.H., Op.cit. Pretest and other practical preparations. página: 168-171.
312. Schlesselman J.: Op.cit. Basic concepts in the assessment of risk. página: 27-68.
313. Breslow N.E. Op.cit.: Fundamental measures of disease occurrence and association. página: 41-81.
314. Cornfield J.: A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast and cervix *J. Natl. Cancer. Inst.* 1951; 11: 1269-1675.
315. Mantel N., Haenszel W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 1959; 22: 719-748

316. Schlesselman J. Op. cit: Basic methods of analysis. página: 171-226.
317. Breslow N.E. Op.cit.: Classical methods of analysis of grouped data. página: 121-159.
318. Rothman K. J.: Intervalos de confianza de la razón de ventaja con datos estratificados de caso control. En: Rothman K.J.: Epidemiología moderna. Madrid. Ed. Diaz de Santos, S.A. 1987. página: 242-246.
319. Breslow N.E. Op. cit.: General considerations for the analysis of case control studies. página: 84-119.
320. Kleimbaum D. G. Op. cit: Estastistical inferences about effect measures: simple analysis. página. 320-376.
321. Rothman K. J. Op. cit: Analisis estratificado. página: 199-264.
322. Kleimbaum D. G. Op. cit.: Stratified analysis: 320-376.
323. Rothman K. J. Op. cit.: Análisis multivariado: 317-345.
324. Breslow N. Op. cit.: Unconditional logistic regression for large strata: 191-246.
325. Schlesselman J. J. Op. cit.: Multivariate analysis: 227-290.
326. Kleimbaum. D. G. Op. cit.: Modeling: theoretical consideration: 419-446.
327. Kahn H. A.: Adjustment using multiple linear regression and multiple logistic functions. En: Kahn H. A. An introduction to epidemiologic methods. New York. Oxford University Press. 1983: 100-120.
328. Dixon W. J., Brown M. D. (eds): BMDP. statistical software. University of California Press, Berkeley. 1981.
329. Breslow N. E.: Op. cit.: Limitations: 22
330. Sackett D. L.: Bias in analytic research. J. Chron. Dis. 1979; 32: 51-68.
331. Bleiker M. A.: Bilan II de l'étude comparative internationale sur la répartition démographique et géographique de la sensibilité tuberculique de faible, moyenne et forte intensité. Bull. Un. Int. Tuberc. 1969; 42: 71.
332. Survey Research Center. Op. cit: Introduction to the interview. pag: 7
333. Schlesselman J. J. Op. cit: Matching. página: 105-123.
334. Schlesselman J. J.: Op. cit: Sources of bias. página 124-143.

335. Greemberg R. S., Ibrahim M. A.: The case-control study. En: Holland W., Detels R., Knox G.: Oxford textbook of public health. Volumen 3. Investigative methods in public health. Oxford. Oxford University Press. 1987: 123-143.
336. Diez F., Peña C.: Respuesta de la comunidad a los problemas relacionados con el alcohol en Cantabria. Jornadas sobre problemas relacionados con el consumo de alcohol. Consejería de Salud y Servicios Sociales. Sevilla 1989.
337. Leitao A.: Tuberculose em Portugal. Saúde em Numeros. 1987; 2: 14-16.
338. Perez-Stable E., Pedraza R.: Tuberculosis in Cuba. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 130: 520-523.
339. British Medical Research Council: Tuberculosis in Tanzania. A National survey of newly notified cases. Tubercle 1985; 66: 161-178.
340. Elegebe I. A., Salawu L., Adeyemo A.: Pulmonary tuberculosis in Nigeria. J. R. Soc. Health 1986; 106: 69-71.
341. Johnson I., Thomson M., Manfreda J., Hershfield E.: Risk factors for reactivation of tuberculosis in Manitoba. Can. Med. Assoc. J. 1985; 133: 1221-1224.
342. Szczuka I., Piasecki Z.: Tuberculosis in Poland: present epidemiological situation. Przegl Lek. 1985; 42: 465-470.
343. Puyol R.: Los inmigrantes extranjeros en España. En: Alvarez R.: Situación 1988/3. Población. Bilbao. Servicio de Estudios del Banco Bilbao Vizcaya. 1988: 124-127.
344. Caritas española: Los inmigrantes extranjeros en España. Documentación Social. Revista de estudios sociales y de sociología aplicada. nº66. Madrid. 1987.
345. Liberatos P., Link B., Kelsey J.: The measurement of social class in epidemiology. Epidemiol. Rev. 1988; 10: 87-121.
346. U.S. Bureau of the Census: 1980 census questionnaire of the U.S. General social and economic characteristics. Washington D. C.: U. S. GPO. 1983.
347. Sorlie P., Gordon T., Kannel W. B.: Body Build and mortality: the Framingham study. JAMA. 1980; 243: 1828-1831.
348. Hill A. B.: The environment an disease: association or causation?. Proc. R. Soc. Med. 1965; 58: 295-300.
349. Orenstein W., Bernier R., Hinman A.: Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. Epidemiol. Rev. 1988; 10: 212-241.
350. Clemens J., Chuong J., Feinstein A.: The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. JAMA. 1983; 249: 2362-2369.

351. Keller R., Bohn W.: Tuberculosis associated with metabolic disorders, with special reference to diabetes and hepatic disease. *Prax Klin Pneumol.* 1983; 37: 442-446.
352. Gourin A., Lyous H.: Concurrente pulmonary tuberculosis and bronchogenic carcinoma. Experience in large municipal hospital. *N.Y. State J. Med.* 1974; 74: 2367-2371.
353. Lazo B., Feiner L., Seriff N.: A study of rutine cytologic screening of sputum for cancer in 800 men consecutively admitted to a tuberculosis service. *Chest.* 1974; 65: 646-649.

**Tabla 1. Posibles fuentes de casos para los estudios de casos y testigos
(Tomado de Schlesselman J.J. 1982)**

1. Hospitales (todos, o algunos, de una comunidad)
2. Registros de enfermedades o tumores (como por ejemplo: Surveillance, Epidemiology and End Results Network)
3. Registro de estadísticas vitales (todas las muertes de un área)
4. Usuarios de las consultas ambulatorias (todos los casos detectados en un gran grupo de usuarios)
5. Casos detectados en un área geográfica definida reunidos a través de un registro centralizado (como por ejemplo: Oxford Record Linkage System).

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los cuestionarios auto-administrados en comparación con el cuestionario a través de entrevista personal (Modificado de Schlesselman J.J 1982)

Ventajas:

- Mayor estandarización en la presentación del material
- Eliminación del sesgo del entrevistador
- Reducción de los costes por ahorro en tiempo y esfuerzo en administrar el cuestionario
- Más fácil de entrevistar a un gran número de personas
- Permite que las respuestas sean más reposadas

Desventajas:

- Generalmente debe restringirse a preguntas sencillas cerradas o de elección restringida
- Requiere una alta capacidad para leer y expresarse por escrito
- Imposibilidad de averiguar las sutilezas o matizaciones de las respuestas
- Falta la posibilidad de observar las respuestas emocionales
- Incapacidad para clarificar las preguntas o respuestas

Tabla 3. Criterios diagnósticos utilizados en la definición de los casos de tuberculosis incluidos en el estudio.

Criterio	Número	Porcentaje *
Aislamiento de MT	152	76,4
En frotis directo sólo	82	41,2
En frotis directo y en cultivo	60	30,2
En cultivo sólo	10	5,0
No aislamiento de MT	47	23,6
Rx y/o clínica sugestiva, con Anatomía Patológica (+) **	10	5,0
Rx y/o clínica sugestiva †	37	18,6
Total	199	100%

MT= *Micobacterium tuberculosis*

Rx = Radiografía de tórax

* = Todos los porcentajes están referidos al total de casos (n = 199)

** = Se considera Anatomía Patológica positiva cuando se evidencian granulomas tuberculoideos.

† = En estos casos se descartaron otras etiologías y en todos los casos tanto la Rx como la clínica evolucionó favorablemente tras la administración de tuberculostáticos

Tabla 4. Causas que motivaron la no realización de la encuesta a los casos.

Motivo	Número	Porcentaje
Cambio a domicilio desconocido	14	61
Sin domicilio habitual *	4	17
Presidarios trasladados a otras provincias	4	17
Ausente durante el periodo de estudio	1	5
Total	23	100

* Transeúntes sin hogar

Tabla 5. Características de los enfermos tuberculosos no localizados y de los incluidos en estudio.

Variable	Incluidos	No incluidos
Promedio de edad *	40,5 ± 20,1	44,3 ± 23,1
Varones /hembras	3,2	2,8
Lugar de residencia		
Urbano	79 ** (40)	14 (61)
Semiurbano	38 (19)	5 (22)
Rural	82 (41)	4 (17)

* Media aritmética ± Desviación Estándar

** Número y porcentaje

Tabla 6. Causas que motivaron la no realización de la encuesta a los testigos elegidos en primer lugar como titulares.

Causa	Número	Porcentaje*
Antecedentes de enfermedad TBC	12	25
Fallecimiento	4	8
Rechazo a participar en el estudio	5	10
No vive en ese domicilio:		
se desconoce su domicilio	13	27
traslado a domicilio fuera de la región	3	6
Temporalmente ausente	6	13
Localizado pero no contacto tras 3 visitas	5	10
Total	48	100

* Los porcentajes están referidos al total de titulares a los que no se realizó la encuesta (n= 48).

Tabla 7. Categorías de la variable: "forma de Ingreso".

1. Principalmente de rentas de propiedades heredadas.
2. Principalmente de rentas de propiedades ganadas por ellos.
3. Beneficios, honorarios, derechos de autor (profesionales liberales, médicos, abogados, etc...), y empresarios propietarios, negociantes, etc...
4. Sueldo mensual, anual o comisiones.
5. Salario, por hora, día o semana.
6. Ayuda de parientes o amigos.
7. Caridad pública, ingresos "deshonestos" (robo, juego, etc...).

Tabla 8. Categorías de la variable: "tipo de casa".

- | | |
|---------------|---|
| Lujo: | 1. Ostentosa (super lujo, chalet de lujo). |
| | 2. Grandes pisos de lujo o mansiones antiguas muy cuidadas. Apartamentos muy lujosos. |
| Media: | 3. Pisos, casas, mansiones, descuidadas. Casas nuevas de tipo medio aunque de buena calidad (Urbanizaciones de semilujo). |
| | 4. Casas antiguas de calidad en buen estado, y pisos menos grandes de barrio. |
| | 5. Casas antiguas de baja calidad aunque cuidadas y pisos nuevos de baja calidad. |
| Pobre: | 6. Casas viejas, pequeñas en mal estado (ruinosas) |
| | 7. Chabolas, casas de lata, cuevas. |

Tabla 9. Categorías de la variable: "zona de residencia".

1. Muy alta ("cerrada"):	Sólo viven familias tradicionales Casas lujosas, calles amplias, árboles Suele haber un área en cada localidad
2. Alta ("selecta"):	Vive la nueva burguesía ascendente Casas y calles casi igual de lujosas, más moderna Suele haber dos o tres áreas en cada localidad
3. Por encima de la media:	Zona agradable pero no habitada por gente bien Zonas tradicionales venidas a menos Casas algo mejor que las normales
4. Media:	Casas normales viven oficinistas y obreros promocionados urbanización media
5. Por debajo de la media	Barrios cerca de fábricas, ferrocarriles, áreas comerciales Casas normales Vive gente de todo tipo que no se tratan entre sí Urbanizaciones apiñadas
6. Baja	Casas muy viejas en el centro Urbanizaciones construidas por obreros
7. Muy baja	Zona de chabolas o cuevas ("gheto") "Slum", barrio de prostitutas o bares Poblados de absorción.

Tabla 10. Lugar en el que se realizó la encuesta a los 199 casos.

Lugar	Número	Porcentaje
En el Hospital durante su ingreso	75	37,7
En las consultas ambulatorias	65	32,7
En el domicilio del enfermo	46	23,1
En otros lugares *	13	6,5
Total	199	100

* lugar de trabajo, cafetería, etc...

Tabla 11. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TBC hasta la realización de la encuesta.

Tiempo transcurrido	Número	Porcentaje
Menos de 1 semana	33	16,6
Entre 1 semana y 1 mes	33	16,1
Entre 1 mes y 6 meses	38	19,1
entre 6 meses y 1 año	93	46,7
No se conoce el diagnóstico de certeza	2	1,0
TOTAL	199	100,0

Tabla 12. Fechas en las que se realizaron las encuestas en los casos y en los testigos.

Mes	Casos		Testigos	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Enero	2	1,0	0	0,0
Febrero	51	25,6	0	0,0
Marzo	44	22,1	1	0,5
Abril	39	19,6	76	37,4
Mayo	32	16,1	71	34,0
Junio	30	15,1	35	17,2
Julio	1	0,5	19	9,4
Agosto	0	0,0	1	0,5
TOTAL	199	100,0	203	100,0

Tabla 13. Encuestas realizadas a casos y testigos por cada uno de los seis encuestadores

Entrevistador	Casos encuestados		Testigos encuestados	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
1. Calzada M.	34	17,1	10	4,9
2. Ruiz L.	41	20,6	35	17,2
3. Villanueva A	28	14,1	7	3,5
4. Muñoz P.	74	37,2	90	44,3
5. Salido A.	11	5,5	27	13,3
6. Valero E.	11	5,5	34	16,8
TOTAL	199	100,0	203	100,0

Tabla 14. Tasas de incidencia específicas por edad de TBC en Cantabria durante 1986.

Grupo etario	Número de casos	Tasa ($\times 10^5$)
0-9	3	3,64
10-19	10	11,93
20-29	33	41,67
30-39	16	25,33
40-49	20	34,45
50-59	13	21,26
60-69	13	29,45
70-79	12	39,66
80-89	3	37,60
90-99	0	0,00
TOTAL	123	23,53

Tabla 15. Tasas de incidencia de TBC en los medios: urbano, semiurbano y rural de Cantabria durante 1986.

Medio	Número de casos	Tasa (x 10⁵ hab.)
Urbano	62	42,9
Semiurbano	40	37,0
Rural	33	12,2
TOTAL	135	25,8

Tabla 16. Tasas de incidencia de TBC en 1986 en los 33 municipios de Cantabria que declararon casos de TBC.

Municipio	Tasa (x10 ⁵ hab.)
Zona Urbana:	
Santander	26,3
Torrelavega	15,3
Zona Semiurbana:	
Astillero	8,1
Camargo	20,9
Castro-Urdiales	38,6
Colindres	37,3
Laredo	92,9
Los Corrales	30,8
Reinosa	60,9
Santoña	63,6
San Vicente de la Barquera.....	22,5
Zona Rural:	
Alfoz de Lloredo	68,6
Ampuero	29,9
Arenas de Iguña	80,7
Bareyo	61,5
Campoo de Yuso	107,3*
Entrambasaguas	37,8
Limpias	167,6*
Luena	78,9
Marina de Cudeyo	21,7
Medio Cudeyo	18,0
Meruelo	234,5*
Molledo	43,6
Ribamontán al Mar	111,1
Ribamontán al Monte	45,7
Riotuerto	60,2
Santa María de Cayón	33,9
Selaya	99,0
Soba	49,7
Udias	113,9*
Vega de Pas	83,1
Villacariedo	46,3
Voto	36,8

* Municipios con menos de 1.000 habitantes. Escasa fiabilidad de las tasas calculadas dada su escasa población.

Tabla 17. Distribución de las variables: peso y talla, en las series de casos y testigos.

Parámetro		Casos	Testigos
Peso * (kg):	Media	61,8	68,6
	Desviación estandar	12,9	14,7
	Mediana	61	71
	Moda	60	73
Tabla ** (m):	Media	1,674	1,667
	Desviación estandar	1,600	1,260
	Mediana	1,685	1,680
	Moda	1,650	1,650

* Diferencias entre casos y testigos significativas:

test "t" de Student: $p < 0,001$

** Diferencias entre casos y testigos no significativas:

test "t" de Student: $p = 0,618$

test Kruskal-Wallis H: $p = 0,623$

Tabla 18. Clasificación de casos y testigos según la variable Índice de Masa Corporal (IMC)*.

Nivel de exposición	Casos	Testigos
Expuestos IMC < 23,9**	135	88
No expuestos IMC ≥ 23,9	64	115
TOTAL	199	203

* IMC = kg/m^2

** 23,9 kg/m^2 = media aritmética del IMC en la serie de testigos

Tabla 19. Clasificación de casos y testigos, considerando expuestos a los sujetos cuyo IMC es inferior al 10% de la media aritmética del IMC.

Nivel de exposición	Casos	Testigos	Total
Expuestos IMC < 21,5*	94	45	139
No expuestos IMC ≥ 21,5	105	158	263
TOTAL	199	203	402

* 21,5 = IMC inferior al 10% de la media aritmética del IMC en la serie de testigos.

Tabla 20. Distribución de las series de casos y testigos según su estado civil.

Estado civil	Casos	Testigos	Total
Soltero	96	86	182
Casado	82	101	183
Separado	8	5	13
Divorciado	0	0	0
Viudo	13	8	21
Otros	0	3	3
No contesta	0	0	0
TOTAL	199	203	402

Diferencias no significativas en la OR de los diferentes estados civiles. $p=0,2061$

Tabla 21. Lugar de nacimiento de los sujetos pertenecientes a las series de casos y testigos.

Lugar de nacimiento	Casos	Testigos	Total
Santander (ciudad)	47	53	100
Cantabria*	113	119	232
resto de España	37	29	66
fuera de España	2	2	4
TOTAL	199	203	402

*Excluida la ciudad de Santander

Tabla 22. Número de residencias en las que vivieron los sujetos con anterioridad al momento en el que se realizó la encuesta*.

Número de residencias	Casos	Testigos	Total
1	58	60	118
2	54	52	106
3	34	36	70
4	19	29	48
5	14	11	25
6	9	5	14
7	2	1	3
8	1	1	2
9	8	8	16
TOTAL	199	203	402

* Sólo se han considerado en las que permaneció más de 1 año.

Tabla 23. Patrón de emigración entre casos y testigos.

Patrón de emigración				
Origen	Destino	Casos	Testigos	Total
Urbano	Urbano	27	28	55
Semiurbano	Urbano	9	3	12
Rural	Urbano	26	28	54
Urbano	Semiurbano	3	5	7
Semiurbano	Semiurbano	9	16	25
Rural	Semiurbano	8	10	18
Urbano	Rural	3	2	5
Semiurbano	Rural	0	0	0
Rural	Rural	10	27	37
	TOTAL	95	119	214



Tabla 24. Lugar de residencia de los sujetos que no han emigrado*.

Lugar de residencia	Casos	Testigos	Total
Urbano	37	41	78
Semiurbano	30	20	50
Rural	37	23	60
Total	104	84	188

* Se considera sujeto que "no ha emigrado" aquel que no ha cambiado su residencia de origen o lo ha hecho por un periodo de tiempo inferior a 1 año.

Tabla 25. Distribución de los sujetos según el nivel de educación.

Nivel de estudios	Casos		Testigos		TOTAL
	N ²	%	N ²	%	
Graduados superiores	11	5,5	20	9,9	31
Graduados medios	4	2,0	25	12,3	29
BUP*	30	15,1	30	14,8	60
EGB**	36	18,1	33	16,3	69
CEP***	72	36,2	72	35,5	144
Sabe leer	37	18,6	19	9,4	56
Analfabeto	9	4,5	4	1,8	13
TOTAL	199	100	203	100	402

* BUP y Bachillerato superior

** EGB y Bachillerato elemental

*** Certificado de estudios primarios

Tabla 26. Distribución de los sujetos según el nivel profesional.

Nivel Profesional*	Casos		Testigos		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%		
Muy alto	1	0	0,0	3	1,5	3
	2	4	2,0	12	5,9	16
	3	3	1,5	28	13,8	31
Medio	4	21	10,6	39	19,2	60
	5	50	25,1	48	23,7	98
	6	65	32,7	63	31,0	128
Muy bajo	7	56	28,1	10	4,9	66
	TOTAL	199	100	203	100	402

* La especificación de cada una de las categorías se comenta en el anexo II

Tabla 27. Distribución de los sujetos según el nivel de Ingresos.

Ingresos (miles de pts)	Casos		Testigos		TOTAL
	N ^º	%	N ^º	%	
> 200	0	0,0	11	5,4	11
151- 200	5	2,5	13	6,4	18
101- 150	31	15,6	41	20,2	72
76- 100	40	20,1	53	26,2	93
51- 75	40	20,1	39	19,2	79
30- 50	51	25,6	35	17,2	86
<30	32	16,1	11	5,4	43
TOTAL	199	100	203	100	402

Tabla 28. Distribución de las series de casos y testigos según el tipo de vivienda.

Tipo de vivienda		Casos		Testigos		TOTAL
		Nº	%	Nº	%	
Lujo	1	0	0,0	1	0,5	1
	2	0	0,0	4	1,9	4
	3	14	7,0	32	15,8	46
Media	4	52	26,1	91	44,9	143
	5	92	46,2	63	31,0	154
	6	35	17,6	12	5,9	47
Muy pobre	7	6	3,1	0	0,0	6
TOTAL		199	100	203	100	402

Tabla 29. Distribución de los sujetos según la zona de residencia donde habitan.

Zona de residencia		Casos		Testigos		TOTAL
		N ^º	%	N ^º	%	
Muy alta	1	0	0,0	1	0,5	1
	2	4	2,0	5	2,5	9
	3	6	3,0	19	9,4	25
Media	4	49	24,6	94	46,3	143
	5	105	52,8	78	38,4	183
	6	31	15,6	6	2,9	37
Muy baja	7	4	2,0	0	0	4
TOTAL		199	100	203	100	402

Tabla 30. Distribución de los sujetos según la forma en la que se efectúan los ingresos económicos del hogar.

Forma de Ingreso	Casos		Testigos		TOTAL
	N ²	%	N ²	%	
Renta de propiedades heredadas	0	0,0	0	0,0	0
Renta de propiedades ganadas por ellos	0	0,0	0	0,0	0
Honorarios	11	5,5	25	12,3	36
Sueldo mensual	124	62,3	155	76,4	279
Salario por horas o días	26	13,1	22	10,8	48
Ayuda de parientes	31	15,6	1	0,5	32
Caridad pública	7	3,5	0	0,0	7
TOTAL	199	100	203	100	402

Tabla 31. Clasificación de los sujetos según las puntuaciones obtenidas en el ítem "estatus socioeconómico".*

Puntuación	Casos		Testigos		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	
0 - 19	5	2,5	27	13,3	32
20 - 24	22	11,1	57	28,1	79
25 - 29	67	33,7	70	34,5	137
30 - 34	81	40,6	48	23,6	129
35 - 40	24	12,1	1	0,5	25
TOTAL	199	100,0	203	100,0	402

* La variable "estatus socioeconómico" se obtiene sumando las puntuaciones obtenidas por los sujetos en los ítems 12-17.

Tabla 32. Distribución de las series de casos y testigos según su consumo diario de alcohol en gr/día.

Consumo de alcohol (gr/día)	Casos		Testigos		OR	TOTAL
	Nº	%	Nº	%		
Abstemio	38	19,1	49	24,1	1,00	87
1 - 20	34	17,1	60	29,6	0,73	94
21 - 40	24	12,1	33	16,3	0,94	57
41 - 60	13	6,5	19	9,4	0,88	32
61 - 80	14	7,0	12	5,8	1,50	26
81 y más	76	38,2	30	14,8	3,27	106
TOTAL	199	100,0	203	100,0		402

Tabla 33. Consumo de tabaco en casos y testigos expresado en número de cigarrillos consumidos por día.

Cigarrillos consumidos (n ² cigarrillos/día)	Casos		Testigos		OR	TOTAL
	N ²	%	N ²	%		
No fumadores	53	26,6	80	39,4	1,00	133
1 - 5	14	7,1	27	13,3	0,78	41
6 - 20	70	35,2	67	33,0	1,58	137
21 - 30	15	7,5	12	5,9	1,89	27
30 y más	47	23,6	17	8,4	4,17	64
TOTAL	199	100,0	203	100,0		402

Tabla 34. Consumo de heroína en casos y testigos.

Consumo de heroína	Casos		Testigos		TOTAL
	N ^º	%	N ^º	%	
Si consumo	11	5,5	2	0,9	13
No consumo	188	94,5	201	99,0	389
TOTAL	199	100,0	203	100,0	402

Tabla 35. Clasificación de los sujetos según el estatus de vacunación con BCG.

Vacunación BCG	Casos		Testigos		TOTAL
	N ²	%	N ²	%	
No vacunados	143	74,5	131	64,9	274
Vacunados	49	25,5	71	35,1	120
TOTAL	192*	100,0	202*	100,0	394

* En 7 casos y 1 testigo no fué posible establecer su estatus vacunal con BCG.

Tabla 36. Antecedentes relevantes de enfermedades médicas en las series de casos y testigos.

Antecedente	Casos		Testigos		TOTAL
	Nº	% *	Nº	% *	
Sin antecedentes	101	50,8	121	59,6	222
Antecedentes de TBC	29	14,6	0	0,0	29
Neumonía	30	15,1	19	9,4	49
Otras neumopatías	4	2,0	2	1,0	6
Hepatitis	17	8,5	20	9,9	37
ACVA	5	2,5	4	1,9	9
Cólico nefrítico	1	0,5	5	2,5	6
Epilepsia	2	1,0	0	0,0	2
Ant. psiquiátricos	1	0,5	6	2,9	7
Otros antecedentes.	31	15,6	42	20,7	73
TOTAL **	221	- -	219	- -	440

* Los porcentajes están referidos al total de casos y testigos, 199 y 203 respectivamente.

** En la serie de casos 20 sujetos tenían dos antecedentes relevantes y 1 sujeto tenía 3 antecedentes relevantes.

En la serie de testigos 15 sujetos tenían dos antecedentes relevantes de enfermedad.

Tabla 37. Antecedentes quirúrgicos relevantes en las series de casos y testigos.

Antecedente	Casos		Testigos		TOTAL
	N ^º	% *	N ^º	% *	
Sin antecedentes	113	56,8	101	49,8	214
Gastrectomía	11	5,5	5	2,5	16
Amigdalectomía	34	17,1	49	24,1	83
Apendicectomía	14	7,0	20	9,9	34
Herniorrafia	19	9,6	9	4,4	28
Colecistectomía	2	1,0	3	1,5	5
Mastectomía	0	0,0	2	0,9	2
Histerectomía	4	2,0	4	1,9	8
Prostatectomía	1	0,5	2	0,9	3
Otras operaciones	24	12,1	31	15,3	55
TOTAL **	222	- -	226	- -	448

* Los porcentajes están referidos al total de casos y testigos, 199 y 203 respectivamente.

** En la serie de casos 17 sujetos tenían dos antecedentes de cirugía y 3 sujetos tenían 3 antecedentes de cirugía.

En la serie de testigos 17 sujetos tenían dos antecedentes quirúrgicos y 3 sujetos tenían 3 antecedentes de cirugía.

Tabla 38. Antecedentes traumatológicos de los sujetos.

Tipo de antecedente traumatológico	Casos		Testigos		TOTAL
	N ^º	%	N ^º	%	
No traumatismos*	163	81,9	164	80,8	327
Fractura + yeso**	28	14,1	37	18,2	65
Fractura + TQ •	8	4,0	2	1,0	10
TOTAL	199	100,0	203	100,0	402

* En esta categoría están incluidos también los traumatismos sin fractura.

* * Comprende los traumatismos con fractura que sólo precisaron tratamiento ortopédico con yeso

• Comprende los traumatismos con fractura que precisaron tratamiento quirúrgico.

Tabla 39. Enfermedades crónicas que padecían los sujetos en el momento de la realización de la entrevista.

Enfermedad	Casos		Testigos		TOTAL
	N ^o	% *	N ^o	%	
No enfermedades	107	53,8	128	63,1	235
Bronquitis crónica	43	21,6	7	3,5	50
Diabetes	12	6,0	5	2,5	17
Silicosis	5	2,5	0	0,0	5
Sarcoidosis	1	0,5	0	0,0	1
Úlcus péptico (no operado)	4	2,0	11	5,4	15
Hepatopatías	7	3,5	3	1,5	10
Anticuerpos VIH-III	5	2,5	0	0,0	5
Carcinoma de pulmón	2	1,0	0	0,0	2
Carcinoma de laringe	2	1,0	0	0,0	2
Enf. linfoproliferativas	1	0,5	0	0,0	1
HTA	11	5,5	14	6,9	25
Otras enfermedades	26	13,1	44	21,7	70
TOTAL**	225	- - -	212	- - -	437

* Los porcentajes están referidos al total de casos y testigos, 199 y 203 respectivamente.

* * En la serie de casos 24 sujetos padecían enfermedades crónicas en la actualidad, y 1 sujeto padecía tres enfermedades.

En la serie de testigos 7 sujetos padecían dos enfermedades crónicas y 1 sujeto tres enfermedades crónicas.

HTA= hipertensión arterial. VIH-III= virus de la inmunodeficiencia humana tipo III.

Tabla 40. Encuestas realizadas por cada entrevistador y antecedentes utilizados como control detectados por cada uno de ellos.

(Expresado en porcentajes).

Código*	Entrevistador	Encuestas de casos		Encuestas de testigos	
		Enc. realiz.	Ant. detec	Enc. realiz.	Ant. detect.
1	M. Calzada	17,1	15,9	4,9	9,2
2	L. Ruiz	20,6	15,9	17,2	13,8
3	A. Villanueva	14,1	8,7	3,5	1,2
4	P. Muñoz	37,2	47,8	44,3	45,9
5	A. Salido	5,5	4,4	13,3	13,8
6	E. Valero	5,5	7,3	16,8	16,1

* Código de cada uno de los entrevistadores

Enc. realiz. = encuestas realizadas por cada encuestador (en porcentaje).

Ant. detect = antecedentes utilizados como control detectados por los encuestadores en las encuestas que realizaron cada uno de ellos.

Tabla 41. Análisis estratificado de las variables en estudio controlando la variable sexo.

Variable	Sexo		OR crudo
	Estrato I	Estrato II	
	Varones	Mujeres	
Estado civil	1,61	1,01	1,41
Lugar de nacimiento	1,42	1,13	0,74
Nivel de educación	2,52	2,33	2,46
Profesión	10,7	2,84	7,56
Nivel de ingresos	3,23	3,66	3,33
Tipo de vivienda	13,36*	--**	13,67*
Estatus socioeconómico	6,92*	6,76	6,88*
Ocupación del padre	2,36	2,15	2,32
Estudios del padre	2,55	2,97	2,62
Exbebedores	5,00	--**	4,29
Consumo de alcohol	3,28	7,46	3,15
Exfumador	3,41	0,60	1,67
Consumo de tabaco	3,00	1,06	2,22
Consumo de heroína	5,21	3,39	5,85
Gastrectomizados	2,04	3,39	2,31
Diabetes	4,11	2,33	3,18
Índice de Quetelet	4,51	3,79*	3,78
Hacinamiento	1,75	1,52*	1,68

* Alguna de las casillas contenía una frecuencia = 0, en estos casos se ha calculado la OR añadiendo 0,5 a cada una de las casillas.

** OR no determinado por tener dos casillas una frecuencia = 0.

Tabla 42. Análisis estratificado controlando la variable estatus socio-económico.

Variable	Estatus socioeconómico		OR crudo
	Estrato I	Estrato II	
	Clase baja	Clase no baja	
Sexo	1,13	1,11	1,12
Edad	2,00	1,20	1,07
Estado civil	0,72	1,53	1,43
Educación	1,00*	0,30	0,28
Profesión	* *	0,32	0,26
Nivel de ingresos	0,48	0,91	0,30
Tipo de vivienda	0,35*	* *	0,07*
Ocupación del padre	* *	0,30	0,24
Estudios del padre	* *	0,39	0,32
Consumo de alcohol	1,67	3,11	3,15
Consumo de tabaco	5,67	2,31	2,61
Consumo de heroína	4,79	3,87	5,85
Diabetes	1,16	2,93	3,18
Gastrectomizados	0,47*	2,12	2,31
Vacunación	0,29*	0,73	0,63
Índice de Quetelet	7,00	3,00	3,78

* Debido a que alguna de las casillas tenía una frecuencia = 0, la OR se ha calculado añadiendo 0,5 a todas las casillas.

** OR no determinado por tener dos casillas una frecuencia = 0.

Tabla 43. Matriz de coeficientes de correlación de las variables independientes

	SEXO	EDAD	ESTAD(1)	ESTAD(2)	ESTAD(3)	ESTAD(4)	EDUCAC	OCCUPC	INGRESO	VIVIE(1)	VIVIE(2)	SOCIO(1)	SOCIO(2)	ESTUPADR	CONSA(1)	CONSA(2)	CONSA(3)	CONSA(4)	CONSA(5)	CONST(1)	CONST(2)	CONST(3)	CONST(4)	COMERDIO	TROPREV	GASTRECT	INMDEP	QUET(1)	QUET(2)	HACIN	CONSTANT					
SEXO	1.000																																			
EDAD	0.000	1.000																																		
ESTAD (1)	-0.064	-0.336	1.000																																	
ESTAD (2)	-0.106	-0.067	0.193	1.000																																
ESTAD (3)	-0.110	-0.397	0.430	0.115	1.000																															
ESTAD (4)	-0.001	-0.002	0.002	0.001	0.002	1.000																														
EDUCAC	0.047	-0.140	-0.062	0.074	-0.021	0.000	1.000																													
OCCUPC	0.019	-0.017	0.083	0.005	0.028	-0.000	0.042	1.000																												
INGRESO	0.068	0.062	0.061	-0.089	-0.081	-0.003	-0.055	-0.025	1.000																											
VIVIE(1)	-0.160	-0.030	0.077	0.003	0.076	0.000	0.038	-0.310	0.002	1.000																										
VIVIE (2)	-0.001	-0.001	0.001	-0.003	0.001	0.000	0.002	-0.004	-0.002	0.015	1.000																									
SOCIO (1)	-0.123	0.028	-0.080	-0.049	-0.041	-0.000	-0.328	-0.561	0.004	-0.235	-0.004	1.000																								
SOCIO (2)	-0.132	-0.006	-0.074	-0.046	0.003	0.001	-0.305	-0.498	-0.195	-0.177	-0.006	0.887	1.000																							
ESTUPADR	-0.002	-0.022	-0.039	0.034	-0.003	0.000	-0.192	-0.140	-0.062	-0.402	-0.006	-0.065	-0.062	1.000																						
CONSA (1)	0.168	0.092	-0.016	-0.021	-0.032	0.001	-0.031	-0.071	0.046	-0.190	-0.002	0.062	0.030	0.017	1.000																					
CONSA (2)	0.223	0.009	-0.088	-0.019	-0.015	0.001	0.008	-0.017	-0.002	-0.184	-0.003	0.011	-0.009	-0.021	0.504	1.000																				
CONSA (3)	0.234	0.029	-0.171	-0.025	-0.075	0.000	-0.064	-0.044	0.014	-0.139	-0.001	0.052	0.020	0.006	0.435	0.418	1.000																			
CONSA (4)	0.236	0.181	-0.101	-0.012	-0.049	0.000	-0.114	-0.030	0.071	-0.144	-0.002	0.035	0.034	0.031	0.431	0.398	0.370	1.000																		
CONSA (5)	0.321	0.122	-0.107	-0.114	-0.115	0.000	-0.105	-0.055	0.082	-0.172	-0.003	0.019	-0.014	0.088	0.522	0.507	0.463	0.474	1.000																	
CONST (1)	-0.018	0.028	0.038	-0.046	0.053	0.000	0.064	0.064	-0.028	-0.012	0.001	-0.093	-0.096	-0.040	-0.283	-0.191	-0.222	-0.198	-0.133	1.000																
CONST (2)	0.101	-0.019	-0.003	-0.063	0.124	0.001	0.061	0.076	-0.037	-0.008	-0.000	-0.148	-0.104	-0.012	-0.194	-0.202	-0.243	-0.187	-0.196	0.402	1.000															
CONST (3)	0.040	0.063	-0.088	0.009	0.009	0.000	0.046	0.076	-0.038	-0.088	-0.000	-0.024	-0.031	-0.015	-0.039	-0.118	-0.090	-0.096	-0.221	0.194	0.356	1.000														
CONST (4)	0.123	0.041	-0.164	-0.123	0.014	0.001	0.062	0.010	-0.132	-0.036	0.001	-0.064	-0.035	0.010	-0.098	-0.108	-0.100	-0.162	-0.295	0.253	0.463	0.334	1.000													
COMERDIO	0.006	0.061	0.024	0.060	0.005	0.000	-0.037	0.061	-0.111	-0.140	-0.001	0.062	0.016	0.072	-0.041	0.033	0.032	0.003	-0.019	0.008	-0.102	-0.072	-0.040	1.000												
TROPREV	0.033	-0.120	-0.068	0.016	-0.068	0.000	0.088	0.005	0.034	-0.127	-0.003	-0.004	-0.070	-0.003	0.088	0.122	0.092	0.065	0.088	-0.115	-0.127	-0.013	-0.045	-0.050	1.000											
GASTRECT	-0.058	-0.016	-0.079	-0.034	-0.090	-0.000	0.006	-0.155	0.055	-0.019	0.001	0.127	0.091	-0.026	0.015	-0.045	0.065	-0.042	-0.018	-0.028	-0.071	-0.010	0.069	0.077	-0.078	1.000										
INMDEP	0.108	-0.199	-0.144	-0.009	-0.132	-0.001	-0.011	0.032	-0.034	-0.109	-0.001	-0.008	-0.059	-0.020	0.027	0.064	0.096	0.012	0.031	0.076	0.020	-0.024	-0.022	-0.029	-0.016	-0.063	1.000									
QUET (1)	0.179	0.024	-0.145	-0.080	-0.093	-0.001	-0.013	-0.002	0.009	-0.173	-0.002	0.046	0.073	-0.121	-0.088	-0.042	0.013	-0.012	-0.060	0.016	-0.111	-0.089	-0.061	-0.060	-0.077	-0.102	0.061	1.000								
QUET (2)	0.163	-0.031	-0.230	-0.068	-0.144	-0.002	-0.019	-0.001	0.104	-0.183	-0.003	0.064	0.062	-0.131	-0.015	-0.019	-0.045	-0.027	-0.071	0.003	-0.068	-0.038	-0.048	-0.002	0.012	-0.051	0.052	0.695	1.000							
HACIN	-0.051	0.266	-0.122	0.019	-0.150	0.001	-0.134	-0.124	0.064	-0.138	-0.004	0.116	0.113	-0.030	-0.034	-0.010	-0.030	0.022	0.031	0.016	-0.077	-0.045	-0.001	0.007	0.050	0.037	0.041	0.016	0.108	1.000						
CONSTANT	0.000	0.000	-0.000	-0.000	-0.000	-0.000	-0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.000	-0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.000	0.000	0.000	-0.000	0.000	0.000	-0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	

Tabla 44. Resultados del análisis de regresión logística con las variables que fueron incluidas en el modelo.

Variable	Coficiente de regresión logística	Error standar	CRL/SE	Nivel de significación	OR	LCI	LCS
Nivel de educación	0,8734	0,3711	2,354	p < 0,05	2,395	1,157	4,957
Estatus Socioeconómico	1,3616	0,4266	3,192	p < 0,05	3,902	1,691	9,005
Estudios del padre	1,1175	0,6699	1,669	NS	3,057	0,822	11,365
Consumo de alcohol	1,2596	0,2754	4,524	p < 0,05	3,524	2,054	6,046
Vacunación con BCG	-0,2549	0,2527	-1,009	NS	0,775	0,422	1,272
Índice de Quetelet	-1,3224	0,3105	-4,259	p < 0,05	0,267	0,145	0,489

CRL = Coeficiente de regresión logística
 ES = Error standar

OR = Odds ratio
 LCI = límite de confianza inferior
 LCS = límite de confianza superior

Tabla 45. Lista de los posibles sesgos en los estudios analíticos, modificado de Sackett D L (ref. 329).

1.- Revisión del tema en estudio

- S. por uso de la retorica
- S. por literatura complaciente
- S. por referir sólo la literatura favorable
- S. de los resultados positivos
- S. de los temas de actualidad

2.- Definición y selección de la muestra

- S. de "popularidad"
- S. centrípeto
- S. del filtro de referencia
- S. por diferente accesibilidad al diagnóstico
- S. por diagnóstico de sospecha
- S. por desenmascaramiento
- S. por imitación
- S. por opiniones previas
- S. del tamaño inadecuado de la muestra
- S. de las tasas de admisión o S. berksoniano
- S. por casos prevalentes v.s. incidentes
- S. por no respuesta
- S. por influencia de "modas"
- S. por excesiva pureza diagnóstica
- S. del procedimiento de selección
- S. por pérdida de datos clínicos
- S. por controles no contemporáneos
- S. del tiempo de inicio de la exposición
- S. por enfermedades "inconfesables"
- S. de los emigrados
- S. de los subgrupos
- S. de los voluntarios

3.- Realización del procedimiento

- S. por contaminación del grupo control
- S. por abandono
- S. por control fraudulento
- S. por no complianza
- S. por parcialidad del observador

4.- Medida de la exposición y el resultado

- S. por instrumento no sensible
- S. por "meditación" de los casos
- S. por preferencia en los dígitos terminales
- S. por aprehensión
- S. por rechazo
- S. por complacencia hacia el entrevistador
- S. de expectación
- S. por sustitución
- S. por información de la familia
- S. por sospecha de exposición
- S. de recuerdo
- S. por sentirse observado o S. Hawthorne
- S. por instrumento mal calibrado

5.- Análisis de los datos

- S. del nivel de significación "a posteriori"
- S. por falta de hipótesis previas
- S. por degradación de la escala de medida
- S. por reorganización de los datos
- S. por vigilancia repetida

6.- Interpretación del análisis

- S. por errores en la identificación
- S. por discordancia cognoscitiva
- S. por estudio no exhaustivo de las posibles hipótesis
- S. por uso de una escala de magnitud inadecuada
- S. por equiparar significación y causalidad
- S. por equiparar asociación y causalidad

Nota: "S" = Sesgo

Tabla 46. Diferencias encontradas por los diferentes autores en las tasas de incidencia según el tamaño de las poblaciones.

Farer L (10)		Hinman A (42)		Presente estudio	
tamaño*	tasa**	tamaño	tasa	tamaño	tasa
> 500	24,8	≥ 100	17,7	> 10	42,9
250-500	19,9	25-99	12,4	2-10	37,0
100-250	15,2	< 25	5,6	< 2	12,2
resto de las áreas	8,8				

* Tamaño de la población en miles de habitantes

** Tasa: número de casos por 10^5 /habitantes

Nota: Farer L: datos referidos a EUA en 1981

Hinman A: datos referidos al estado de Nueva York en 1974

Presente estudio: datos referidos a Cantabria en 1986

Tabla 47. Comparación del estado bacteriológico de los pacientes reportados por algunos autores (en porcentaje)

Autor	Año	Localidad	Frotis +	Confirmación bacteriológica*
Taylor P. (38)	1980-82	Auckland	- - -	54
Goldstein R. (79)	1980	Totonto	- - -	54,6
Gulsvik A. (36)	1979-83	Noruega	- - -	55
M.R.C. (62)	1978-79	Inglaterra y Gales	36	58
Presente estudio	1986	Cantabria	41,2	76,4
Vanema A. (80)	1980	Nueva York	- - -	93%
O'Donnell (35)	1982	Yugoslavia	- - -	96%
Perez-Stable (338)	1979	Cuba	73,9	- - -
BMRC (339)	1978-80	Tanzania	72,2	- - -

Confirmación bacteriológica cuando se identificó M tuberculosis en el frotis y/o cultivo

Tabla 48. Porcentaje de varones en las diferentes series de enfermos tuberculosos.

Autor	Año	Localidad	Número muestral	% de varones
Elegbe I. (340)	1980	Nigeria	178	50
Froggatt K. (37)	1980-82	Bradford	444	54
Taylor P (38)	1974-83	Auckland: E*	663	60
		M*	454	49
Johnson I. (341)	1976-81	Manitoba	72	58
Gulsvik A. (36)	1969-83	Noruega	1.751	59
Grzybowski S. (78)	1962	Ontario	1.766	60
B.M.R.C.(339)	1978-80	Tanzania	2.242	64
Leitao A. (337)	1985	Portugal	-----	65
M.M.W.R. (45)	1985	EUA	22.201	65
Goldstein R. (79)	1977-80	Toronto	498	67
Szcuka I. (342)	1982	Polonia	23.424	68
Presente estudio	1986-87	Cantabria	198	76

E*: enfermos de origen europeo - M*: enfermos de origen maorí

Tabla 49. Prevalencias de Ingestas excesivas de alcohol en diferentes series de enfermos tuberculosos.

Autor	Año	País	umbral	Prevalencia (%)
Ako H. (276)	1985	Japón	> 540 cc Sake/día	24
Bailey W. (279)	1974	EUA	≥ 6 en MAST *	29
Brown K. (280)	1961	Australia	> 75 cc/día	34
Presente estudio	1986-87	España	> 80 cc/día	38
Warnery M. (280)	1958	Francia	> 100 cc/día	49
Cross F. (278)	1980	EUA	≥ 6 en MAST	58

* Se consideran "alcohólicos" todos los sujetos con una puntuación igual o superior a 6 en el cuestionario de Michigan Alcoholism Screening Test (MAST).

Tabla 50. Resultados de los ocho ensayos controlados más importantes realizados para comprobar la eficacia de la inmunización con BCG en la prevención de la tuberculosis.

Localidad	Año de inicio	Edad de administración (años)	Duración del seguimiento (años)	Nº de sujetos estudiados	Efecto protector observado (%)
EUA y Canadá	1935	0-20	9-11	3.008	80
Chicago (EUA)	1937	< 3 meses	12-23	3.331	75
Georgia (EUA)	1947	6-17	20	4.839	-56
Puerto Rico	1949	1-18	18-20	77.972	29
Georgia y Alabama	1950	≥5	20	34.767	6
Inglaterra	1950	14-15,5	20	32.282	76
Mandanapalle (India)	1950	todas las edades	16-21	10.877	20
Chingleput (India)	1968	≥1 mes	7,5	115.000	-32

Nota: las citas completas aparecen relacionadas en la referencia 350.

Tabla 51. Prevalencia de diabetes en las principales series publicadas de enfermos tuberculosos.

Autor	Localidad	Año	Número de enfermos	Prevalencia de diabetes (%)
Marais R. (201)	Sudafrica	1977	436	2,1
Prowse K (130)	Inglaterra	1971-74	545	4,2
Perret L (200)	Finlandia	1963	- - -	5,0
Matsuda M (198)	Japón	1978-81	479	5,6
Presente estudio	Cantabria	1986-87	199	6,0
Glodstein R (79)	Canadá	1977-80	487	8,0
Edsall J (202)	Nueva York (EUA)	1967	145	8,3
Keller R (351)	Suiza	1983	187	10,0
Weaver R (207)	Atlanta (EUA)	1969-72	205	11,0

Tabla 52. Prevalencia de gastrectomía entre pacientes tuberculosos según diferentes autores.

Autor	Año	Nº de enfermos con TBC	Nº de enfermos con gastrectomía	Prevalencia de gastrectomía (%)
Frucht et al	1957	1.000	17	1,7
Brouet et al	1951	-----	--	1,8-2,8
Steiger et al	1976	4.104	100	2,4
Isorni et al	1948	-----	--	3,0
Boman K.	1956	906	23	3,0
Rosner	1953	----	--	3,5
Warthim T.	1953	142	7	5,0
Presente estudio	1986-87	199	11	5,5
Befeler et al	1967	189	12	6,0
Sheehy T et al	1977	316	23	7,0
Chofnas et al	1966	167	13	8,0
Villate	1951	135	14	10,0
Hanngren et al	1969	310	38	12,0

Nota: las citas completas de los estudios de esta tabla aparecen referidos en el trabajo de Snider D. (262)

Tabla 53. Frecuencia de neoplasias hallada por diferentes autores en las series de enfermos tuberculosos.

Autor	Año	Localidad	Nº de enfermos tuberculosos	Prevalencia de carcinoma de pulmón
Gourin D. (352)	1962-72	Nueva York	7.290	1,0
Presente estudio	1986-87	Cantabria	199	1,0
Edsall J. (202)	1967	Nueva York	145	1,4*
Goldstein R. (79)	1977-80	Canadá	487	2,9
Ortbals D. (231)	1973-76	Washington	118	8,5
Lazo B. (353)	1966-68	Nueva York	567	9,0

* El porcentaje está referido a todos los tipos de cáncer

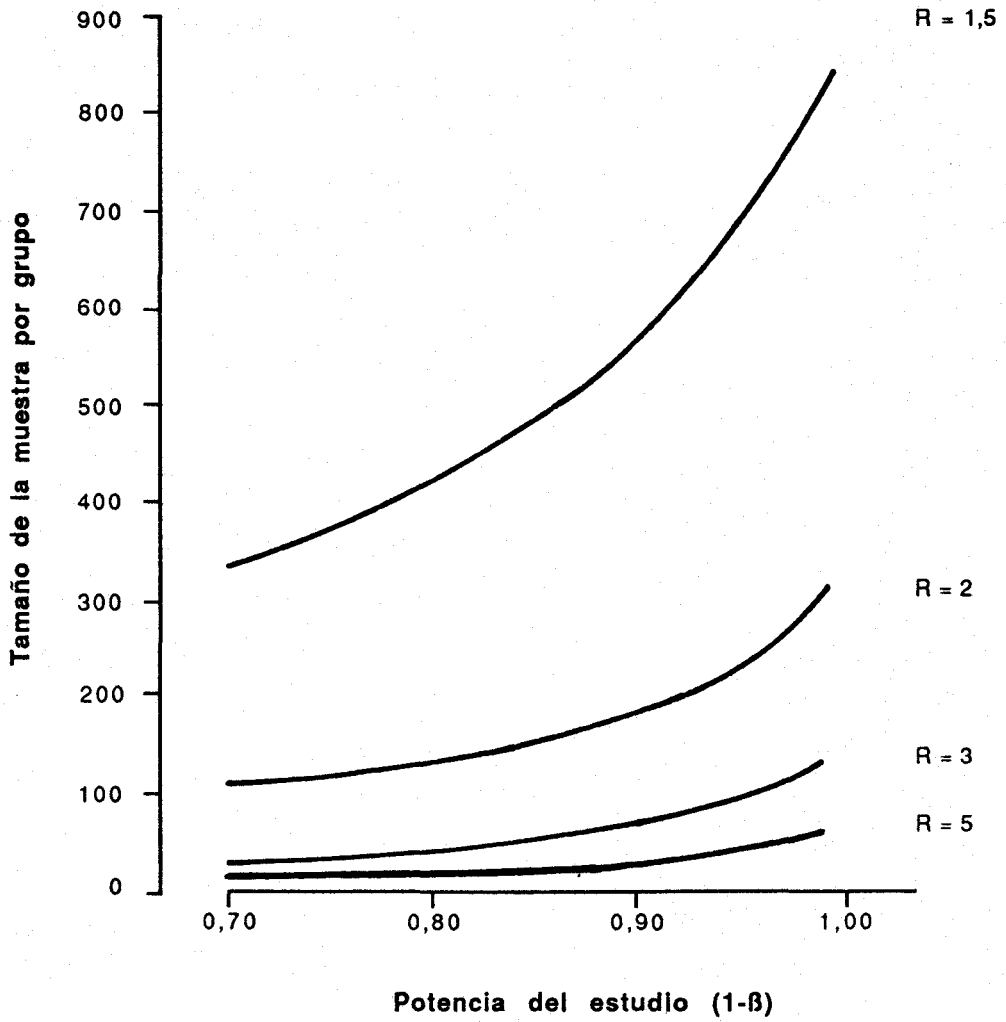


Figura 1. Tamaño de la muestra en estudios de casos y testigos en función de la potencia del estudio y el riesgo relativo más pequeño que se pretende detectar. ($\alpha = 0,05$ con dos colas y $p_0 = 0,30$).
(Tomado de Schleselman J.J. referencia 294)

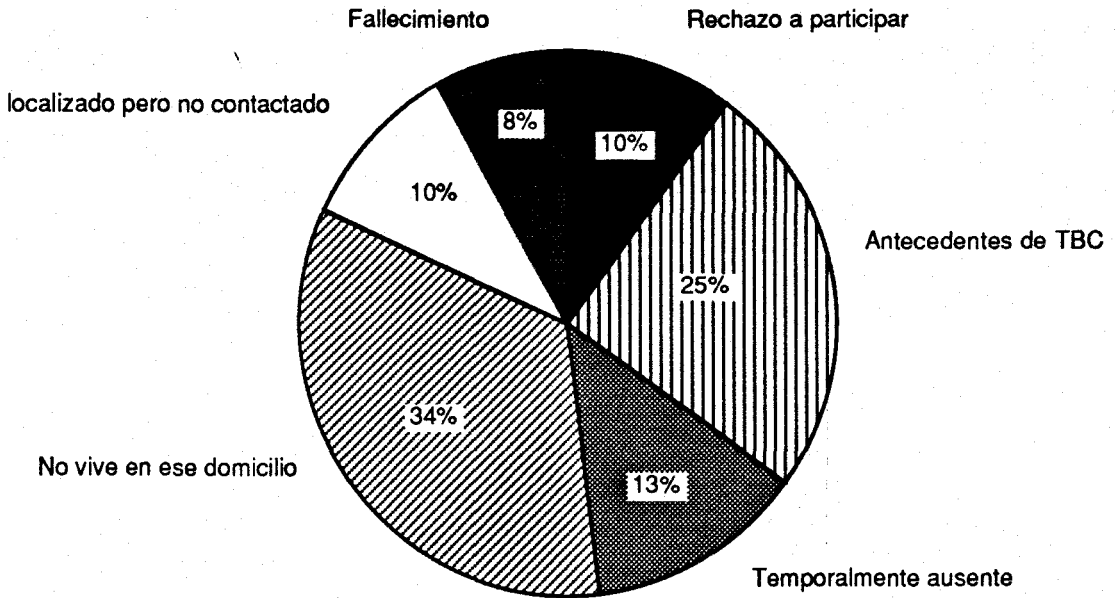


Figura 2. Causas que motivaron la no realización de la encuesta a los testigos elegidos en primer lugar como titulares. Los porcentajes están referidos al total de encuestas no realizadas a titulares (n=48)

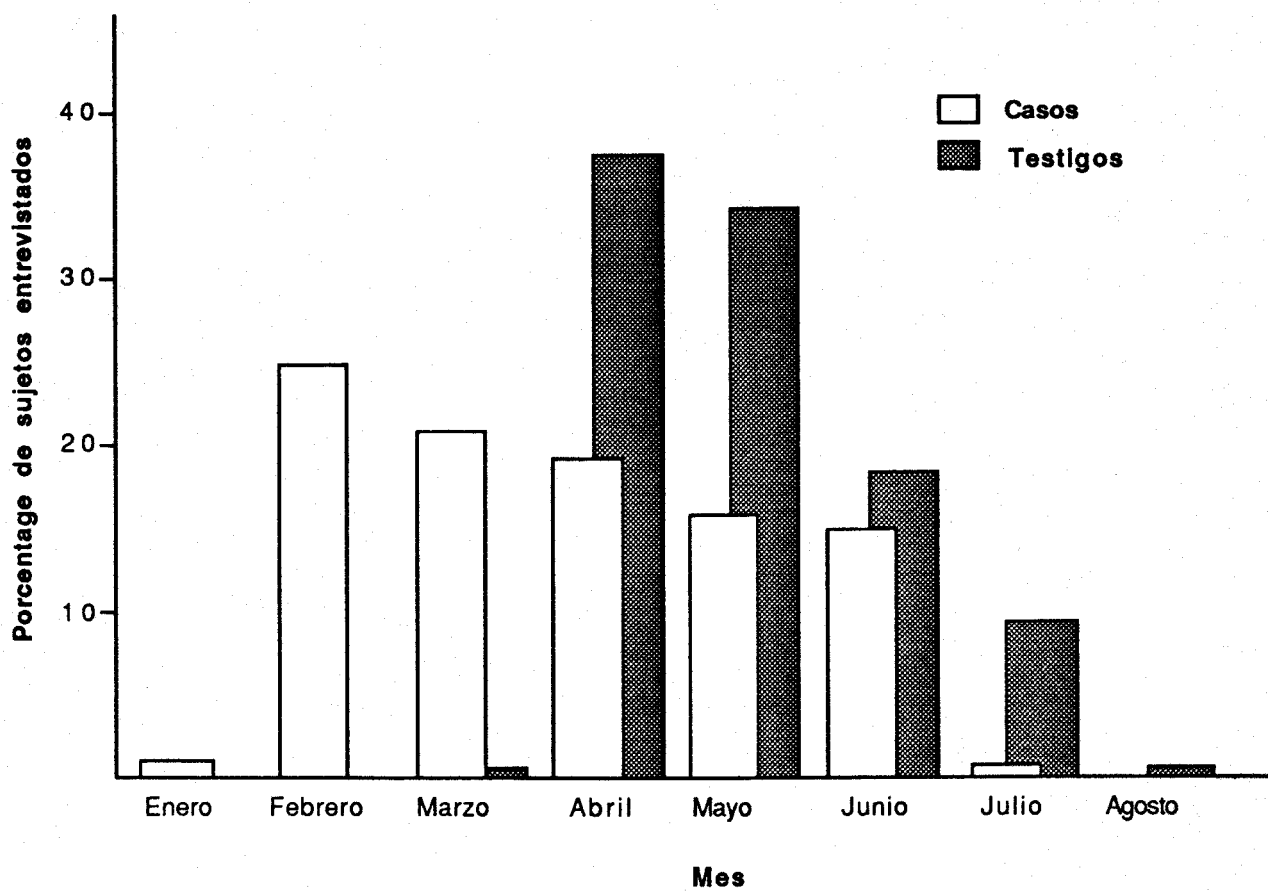


Figura 3. Secuencia en la que se realizaron las encuestas en casos y testigos durante el trabajo de campo.

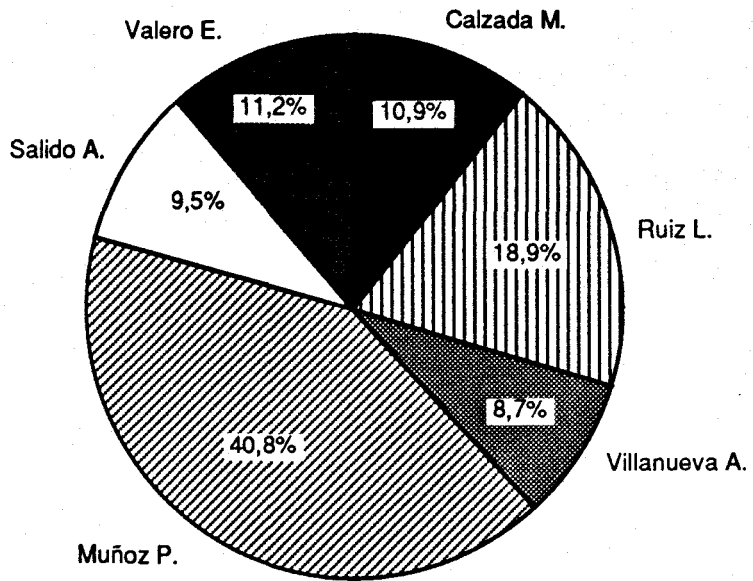


Figura 4. Total de encuestas realizadas por cada uno de los encuestadores.

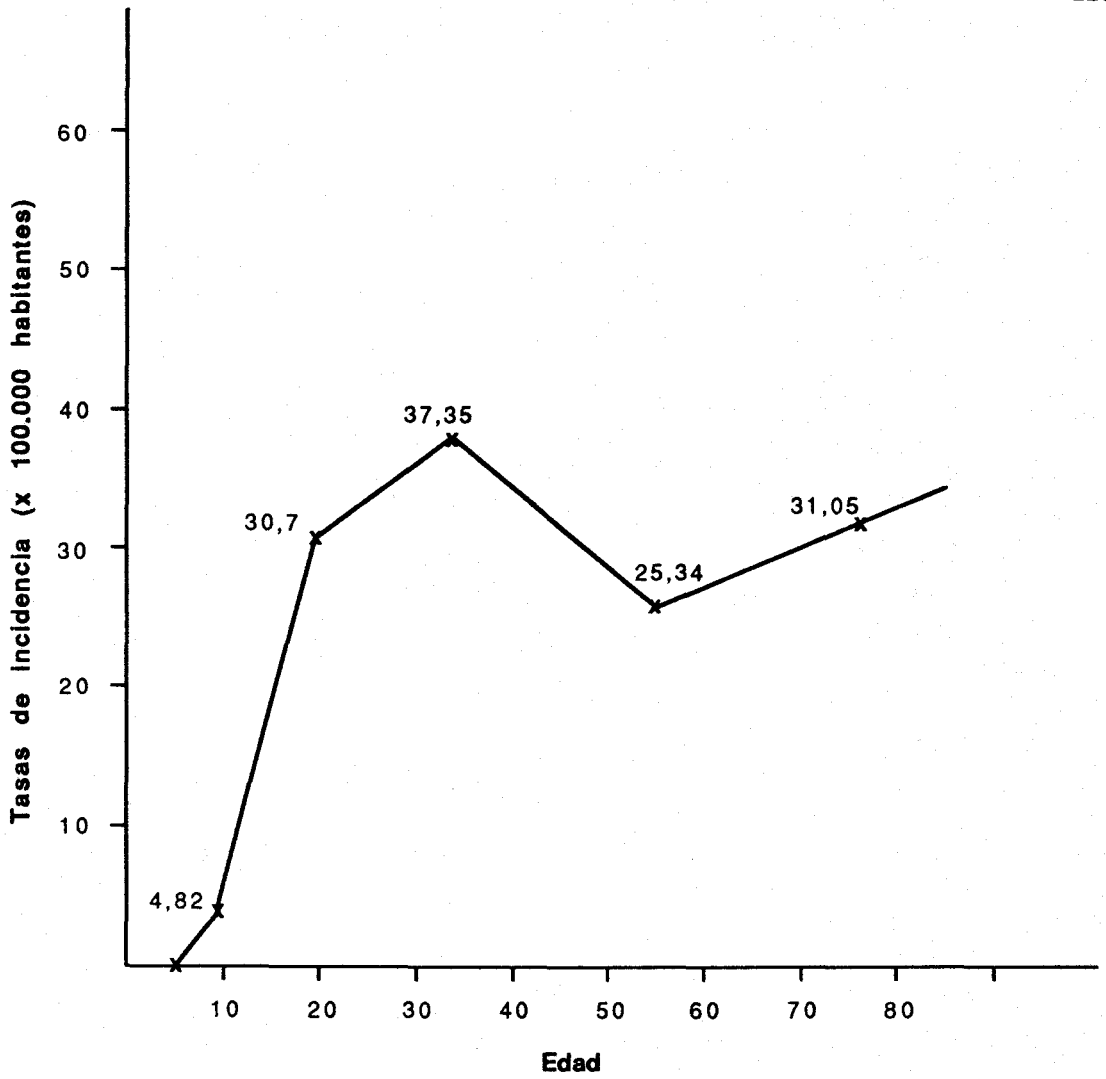


Figura 5. Tasas específicas por edad de incidencia anual de casos de TBC durante 1986 en Cantabria. Representación de las tasas para los grupos etarios, 0-4, 5-14, 15-24, 25-44, 45-64, 65 y más años.

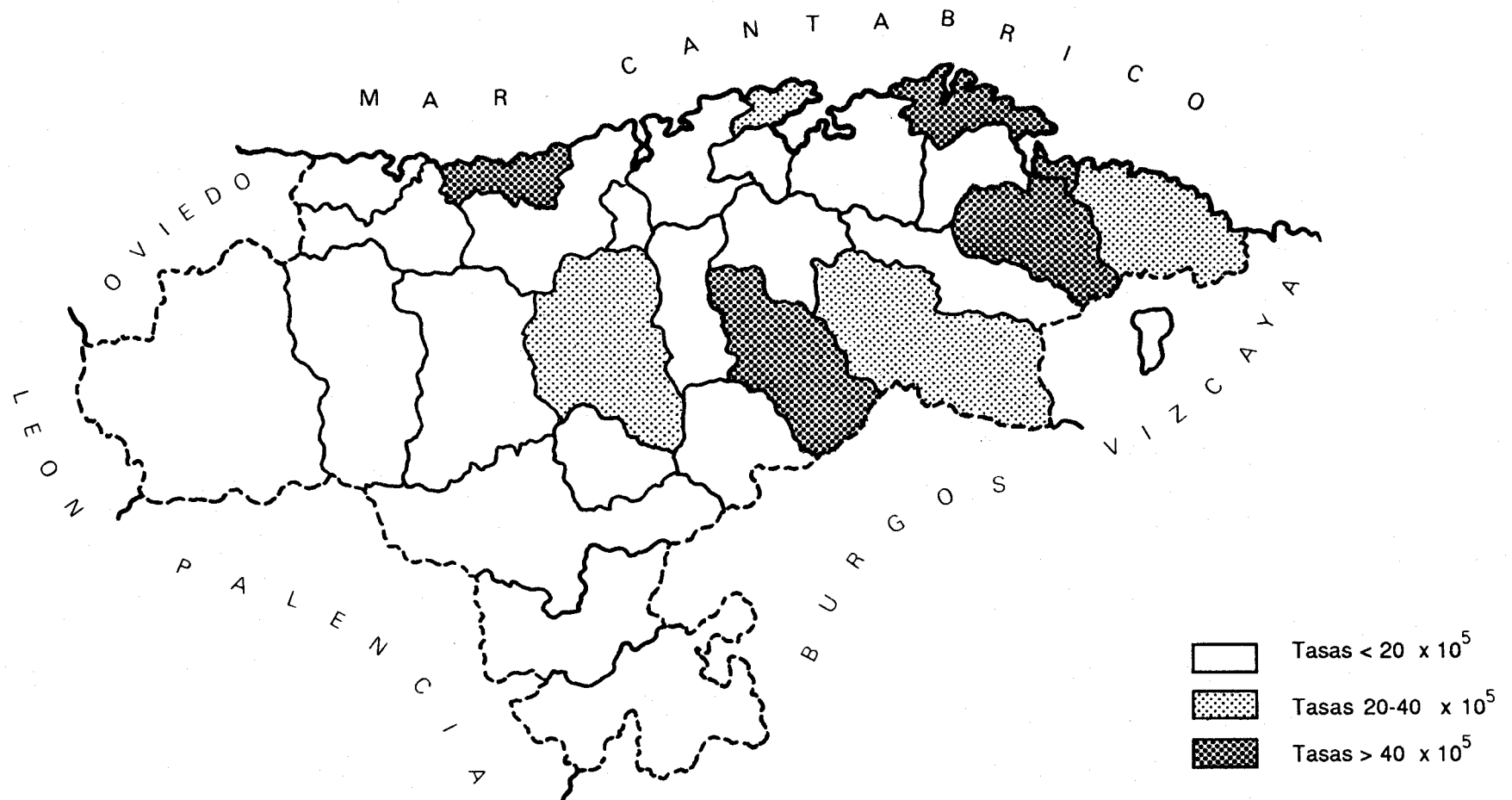


Figura 6. Distribución geográfica de las tasas de incidencias de TBC en Cantabria durante 1986. Se han agrupado los municipios cuya población era de menos de 1.000 habitantes con otros limítrofes de características socioeconómicas semejantes.

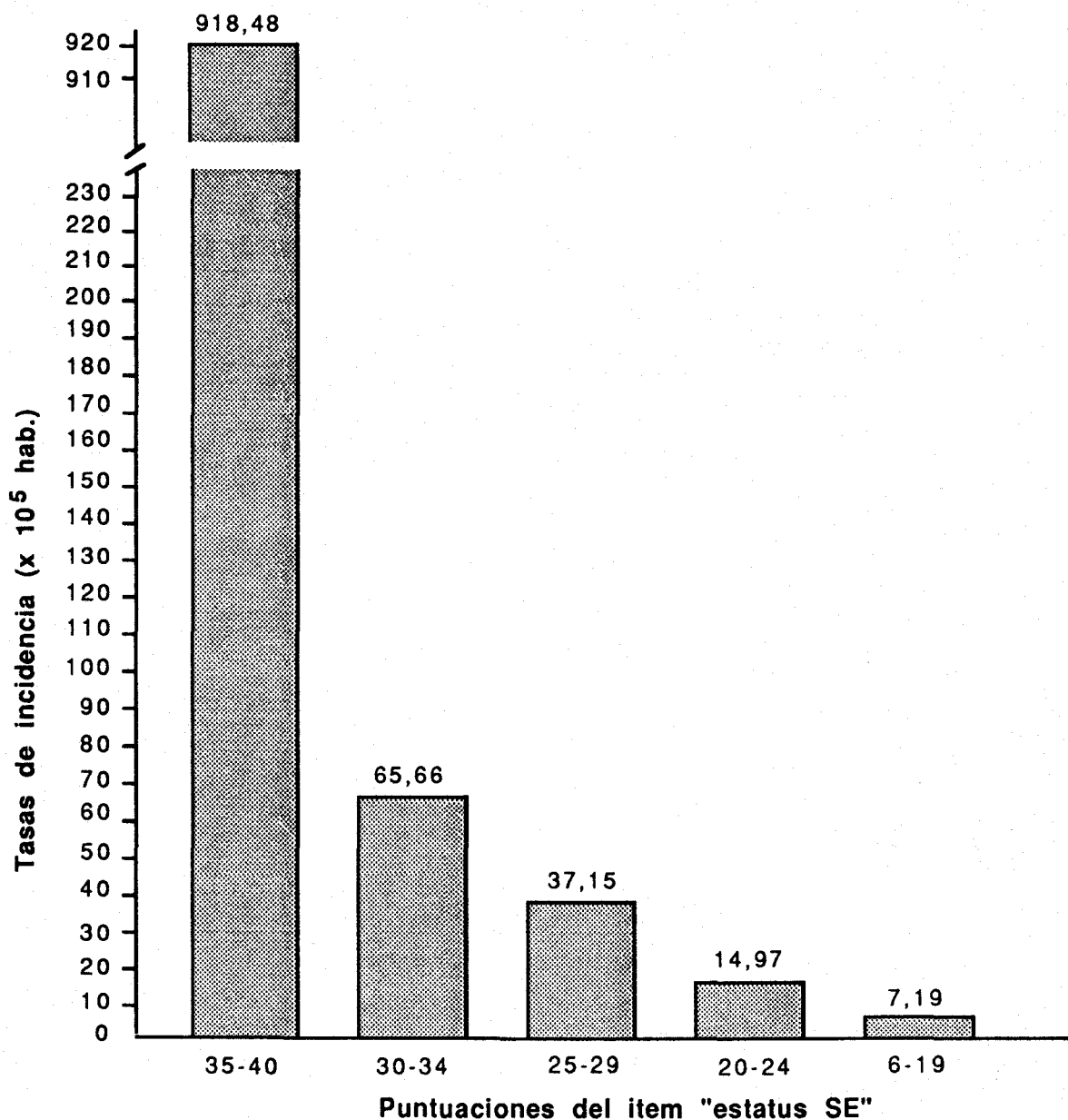


Figura 7. Tasas de incidencia de tuberculosis en cada una de las categorías de estatus socioeconómico, asumiendo que las proporciones de sujetos en cada categoría en la población general de Cantabria fueron las mismas que las de los testigos del estudio.

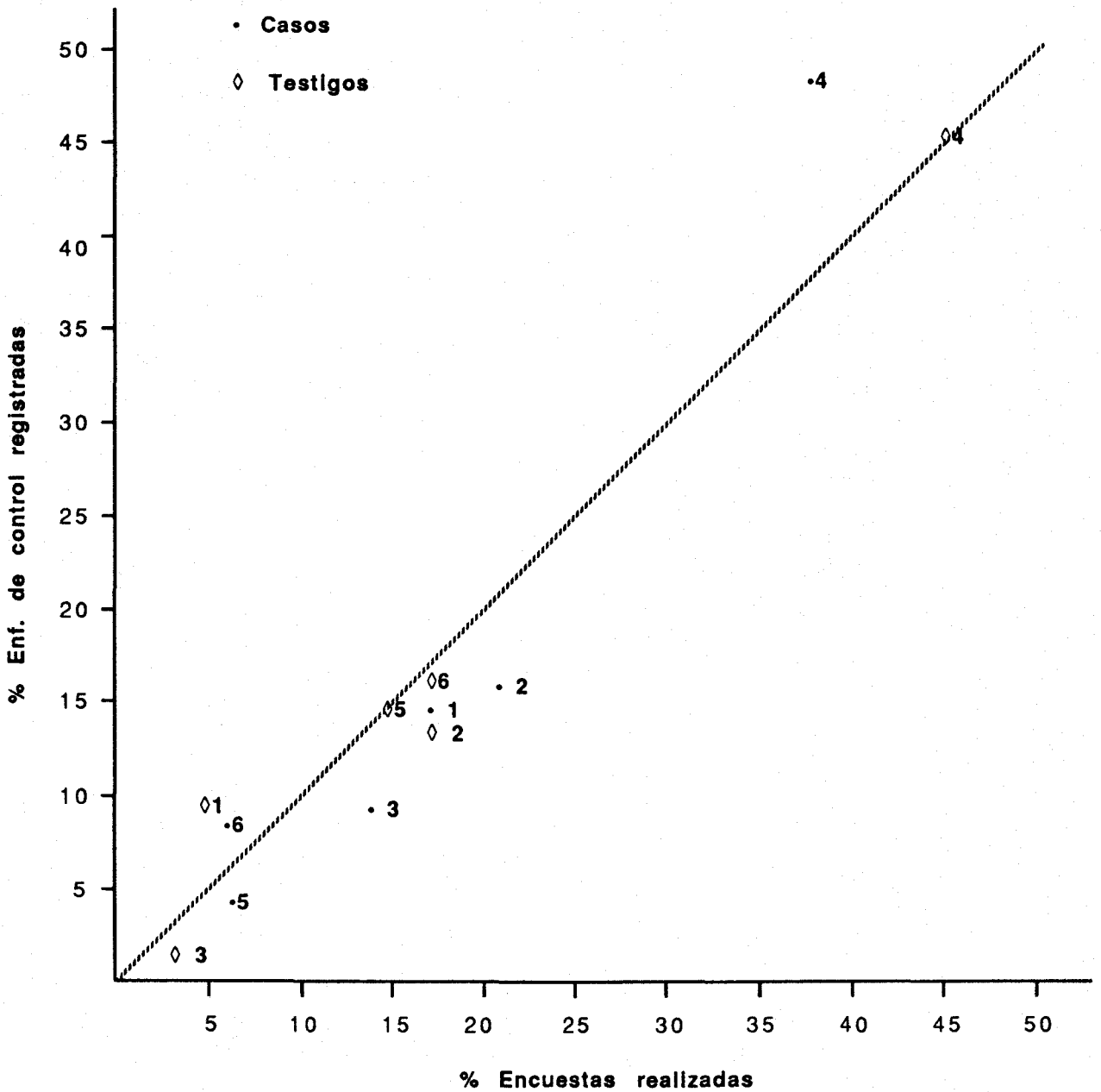


Figura 8. Relación entre el porcentaje de encuestas realizadas y el porcentaje de antecedentes utilizados como control en cada uno de los encuestadores para casos y testigos. (los números representan los códigos de cada uno de los seis encuestadores, ver tabla 13)

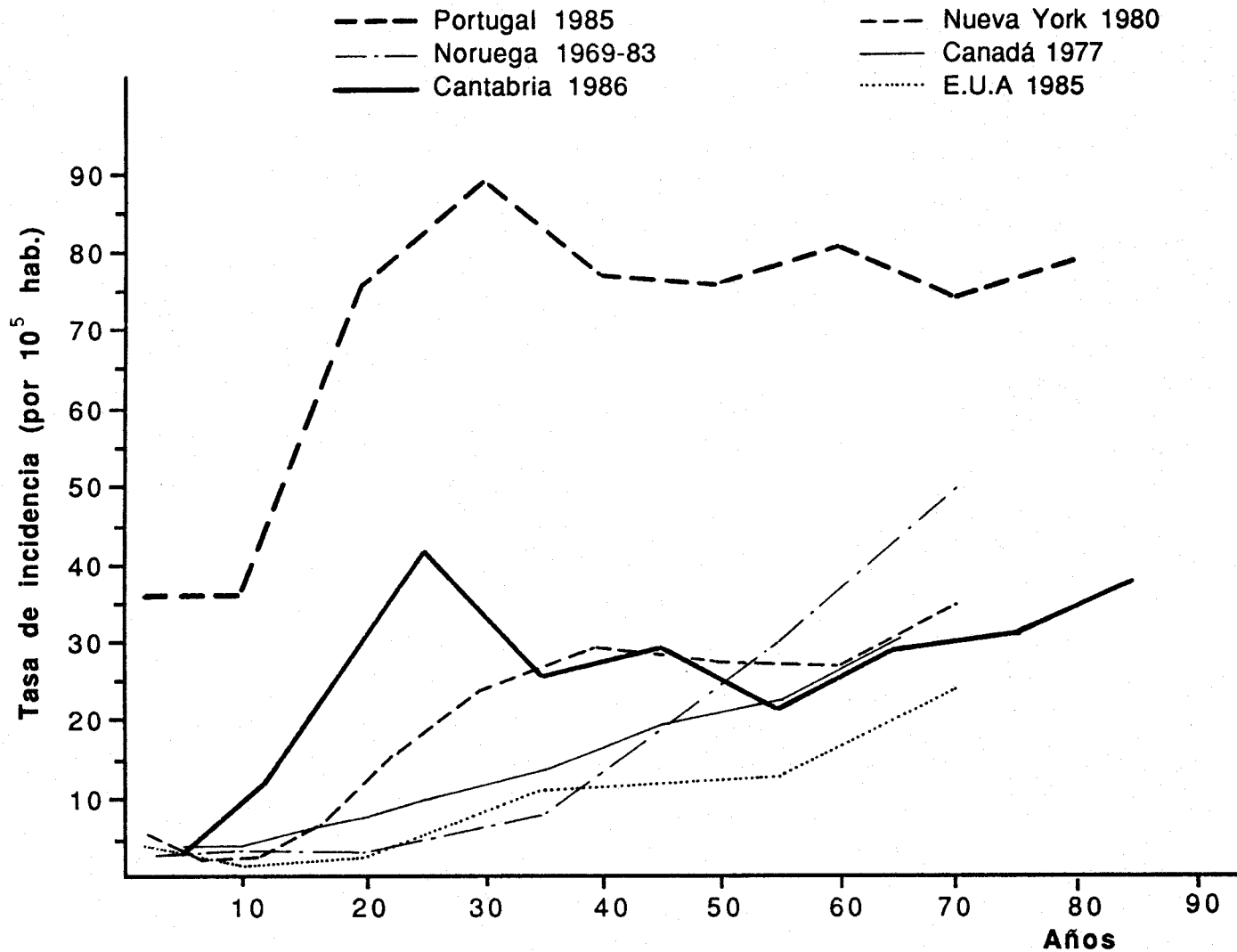


Figura 9. Perfiles de distribución de las tasas de incidencia según la edad en diferentes comunidades. Se aprecian los dos patrones básicos de distribución según la importancia de la reinfección exógena. (Ver texto Sección IV.3)

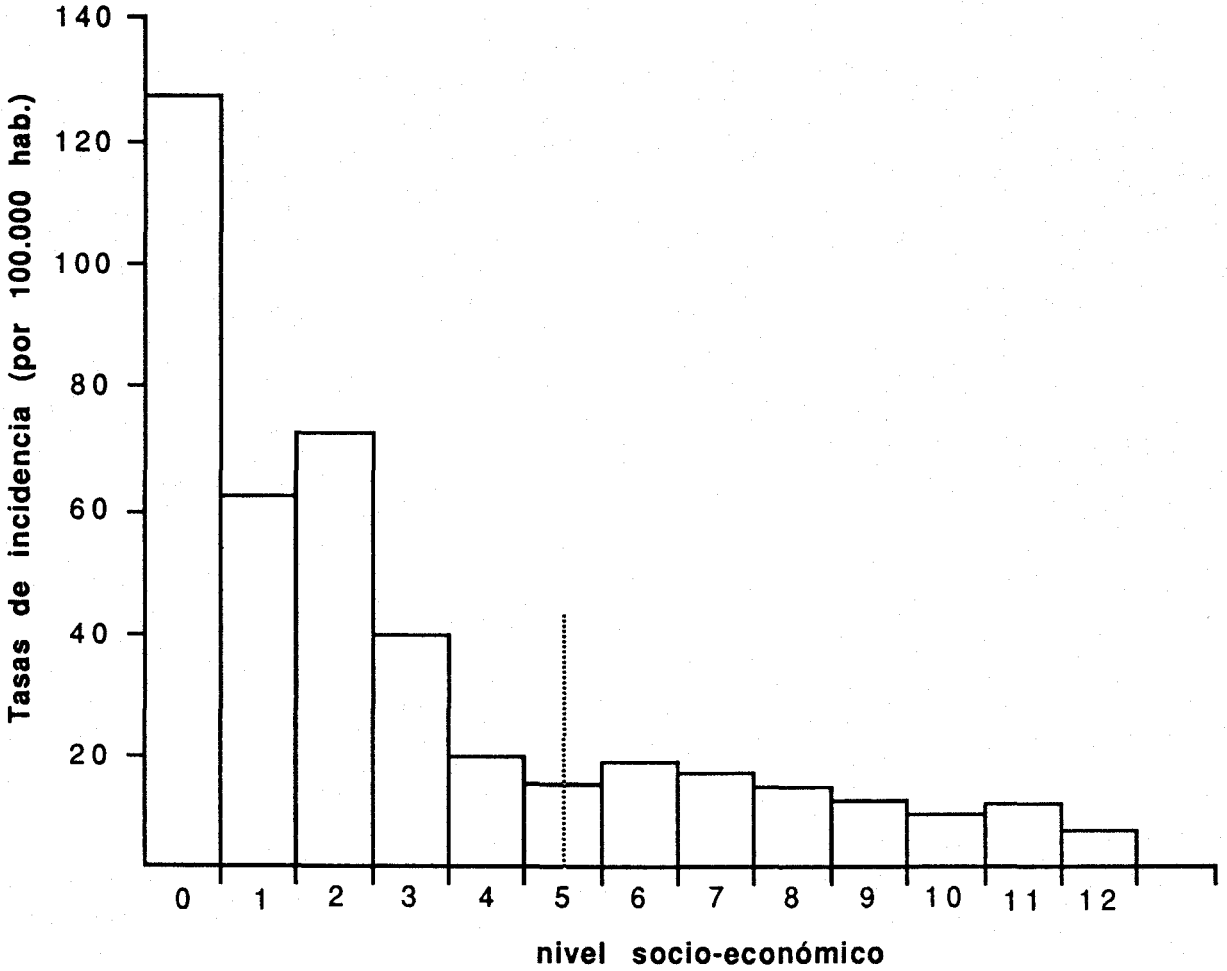


Figura 10 . Tasas de incidencia de TBC según el nivel SE (0= nivel más bajo, 12= nivel más alto) en el estado de Nueva York (1973). Se aprecia que las tasas de incidencia aumentan discretamente a medida que disminuye el nivel desde la clase 12 hasta la 5, a partir de la cual se produce un aumento muy importante de las tasas con una pequeña disminución del nivel SE. (Tomado de Hinman A. et al., referencia 42).

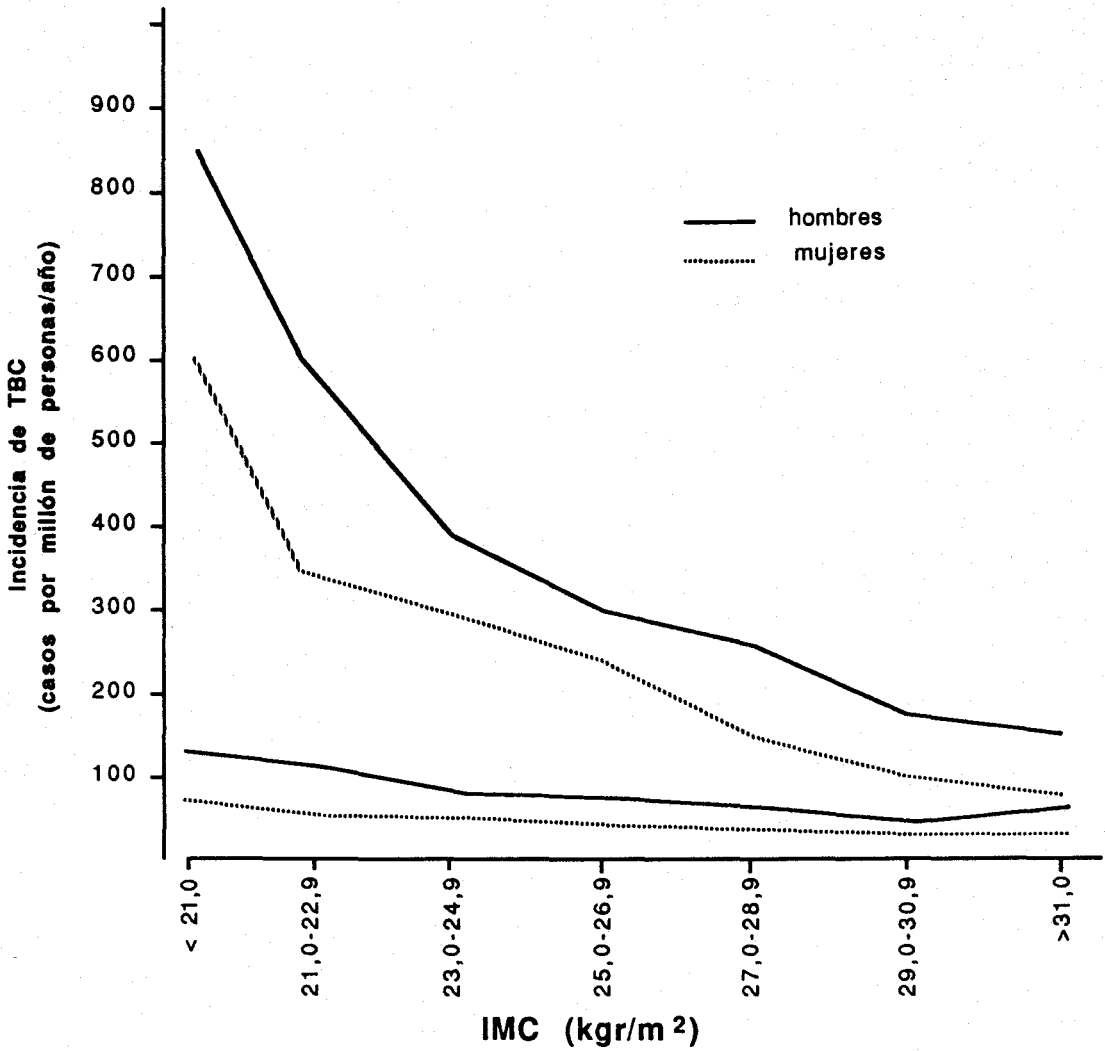


Figura 11. Incidencia de TBC en relación al Índice de Masa Corporal. Noruega 1963-75. (Modificado de Tverdal A, referencia 268)

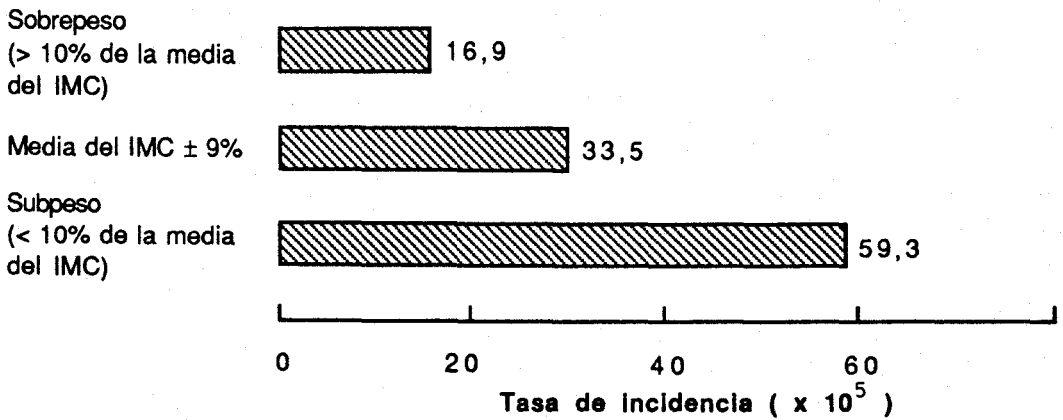


Figura 12. Incidencia de TBC según el IMC en reclutas tuberculín negativos de EUA, 1958-67. (Modificado de Edwards L., et al, referencia 267).

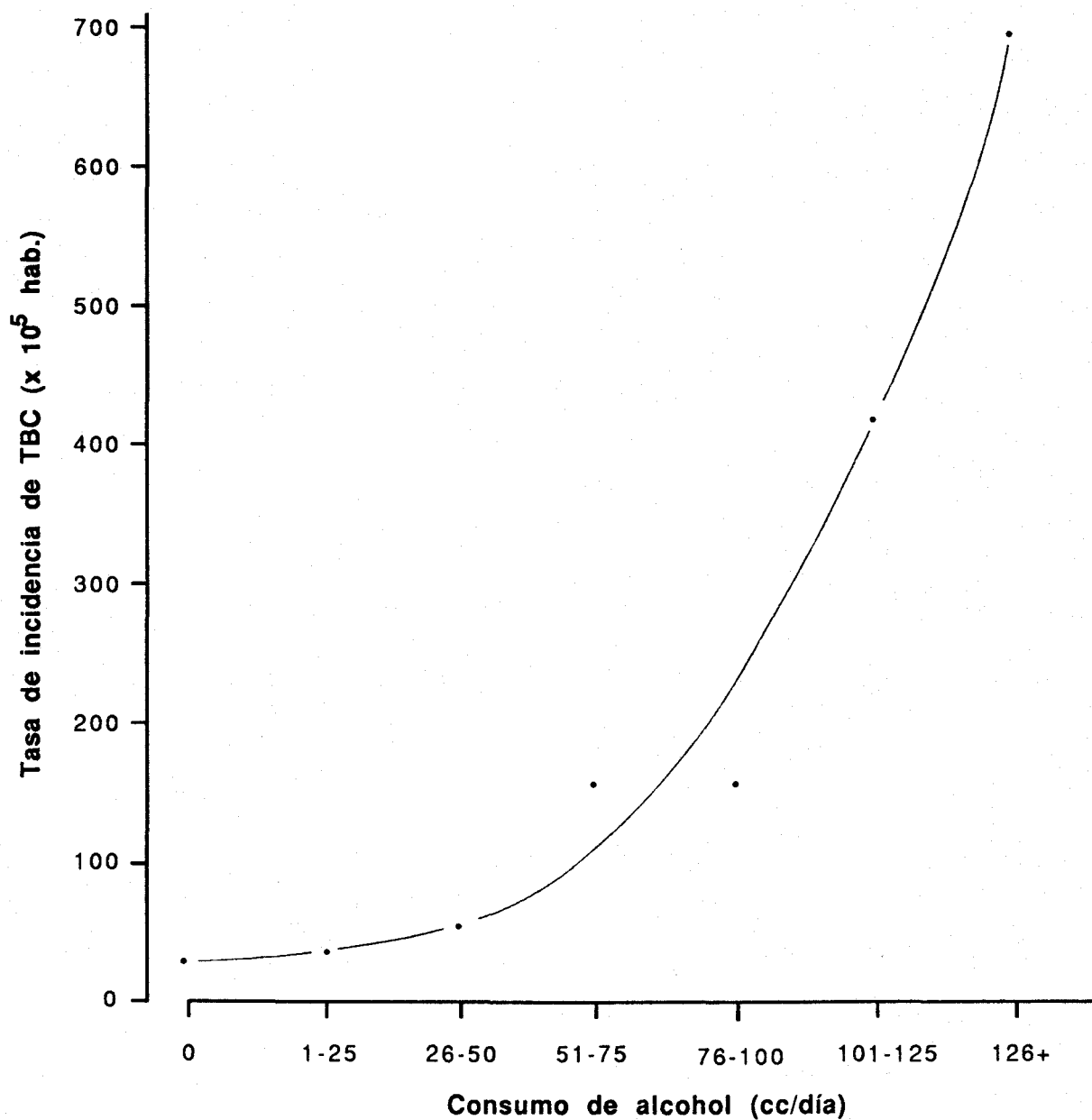


Figura 13. Tasas de incidencia de TBC en relación al consumo de alcohol diario, en Queensland (Australia) 1961. Modificado de Brown K. et al, referencia 280.

ANEXO I.

CUESTIONARIO

CUESTIONARIO

FACTORES DE RIESGO DE LA TUBERCULOSIS EN CANTABRIA

1.- Estatus de enfermedad. Caso = 1
 Testigo = 2

2.- Número de orden

Apellidos y nombre

Dirección

Tel:

3.- Sexo Varón=1
 Mujer=2

4.- Edad (años)

5.- Peso (Kgrs) 6.- Talla (cm)

7.- ¿Cual es su estado actual ?

Soltero 1
 Casado o en unión con pareja estable 2
 Separado 3
 Divorciado 4
 Viudo 5
 Otros 6
 No contesta 7

8.- ¿Donde nació Vd.?

En Santander, ciudad 1
 En Cantabria; lugar 2
 En España:lugar 3
 Fuera de España: lugar 4

Preguntar a los que no han vivido siempre en la misma localidad.

¿ En qué localidades ha residido por periodos superiores a un año antes de llegar a esta localidad?

Lugar edad Nº de años

.....

.....

.....

Notas

.....

.....

.....

.....

.....

9.- Número de localidades en las que ha vivido

10.- Código de residencia de origen

11.- Código de residencia actual

Código de residencias.	Urbano	1
	Semiurbano	2
	Rural	3
	No ha emigrado	4

Notas

12.- ¿ Qué nivel de educación ha alcanzado Vd. en este momento ?

Carreras de grado superior	1
Carreras de grado medio	2
BUP o Formación profesional 2	3
EGB o Formación profesional 1	4
Certificado de estudios primarios	5
Sabe leer y escribir	6
Analfabeto (no sabe leer ni escribir)	7

13.- ¿En qué trabaja actualmente / cuál fue su último trabajo?

¿En que negocio, industria u organización?

¿Qué nivel de responsabilidad implica su cargo?

¿Cuánto tiempo lleva trabajando ahí?

Código de actividades profesionales (ver código en hoja aparte)

14.- ¿ Podría decirme en cual de las siguientes categorías están incluidos los ingresos mensuales de su trabajo?

Más de 200.000 pesetas/ mes	1
	2
150.001 a 200.000	3
100.001 a 150.000	4
75.001 a 100.000	5
50.001 a 75.000	6
Menos de 50.000	7

Notas

15.- ¿De cuál de las siguientes formas se efectúan sus ingresos?

- | | | |
|---|---|--------------------------|
| Principalmente de rentas de propiedades heredadas | 1 | |
| Principalmente de rentas de propiedades ganadas por ellos | 2 | |
| Beneficios, honorarios, empresarios propietarios, etc. | 3 | <input type="checkbox"/> |
| Sueldo mensual, anual o comisiones | 4 | |
| Salario por hora, día o semana | 5 | |
| Ayuda de parientes o amigos | 6 | |
| Caridad pública | 7 | |

Notas

16.- Tipo de casa. (ver código en hoja aparte)

Notas

17.- Zona de residencia (ver código en hoja aparte)

Notas

18.- Estatus socio - económico. Sumar las puntuaciones obtenidas en los ítems: 12, 13, 14, 15, 16, 17.

Notas

19.- ¿Cuál es la ocupación del padre?

(ver código en hoja aparte, categorías del ítem 13)

Notas

20.- ¿Cuál es nivel de educación de los padres?

(utilizar las mismas categorías del ítem 12)

Notas Padre
 Madre
 (codificar el mejor nivel de estudios)

21.- Hacinamiento del hogar (personas/dormitorios)

Cuántas personas viven actualmente en el hogar

Cuántos dormitorios tiene el hogar

Notas

22.- Quisiera hacerle algunas preguntas acerca de lo que Vd. bebe, si es que bebe

* ¿ Con qué frecuencia toma alguna bebida que contenga alcohol?

- Todos los días o al menos 3 veces por semana 1
- Entre 2 veces/semana y 1 vez/mes 2
- Menos de una vez al mes 3

Notas

• Para los clasificados en las categorías 2 y 3

* ¿Podría darme algunos detalles de los dos últimos días en que Vd. bebió algo? (¿Son representativos?)

Día más reciente

Tipo de bebida	Dosis	Nº de veces c.c
----------------	-------	-----------------

.....
.....
.....

Día más lejano

Tipo de bebida	Dosis	Nº de veces c.c
----------------	-------	-----------------

.....
.....
.....

Total de días transcurridos desde el día más lejano al día en que se realiza la entrevista

Total de c.c consumidos entre los dos días

Consumo de alcohol/día: c.c/nº de días =

• Para los clasificados en la categoría 1

* Ahora quisiera que Ud. me dijera con detalle lo que ha bebido en la última semana.

	Tipo de bebida	Dosis	Nº de veces c.c
Lunes

Martes

Miércoles

Jueves

29.- ¿Qué enfermedades crónicas padece en la actualidad? (no codificar)

.....

--	--	--

30.- Preguntar a los casos: ¿Qué enfermedades agudas padeció en el mes anterior al iniciode los síntomas de la TBC?

.....

Pregunatr a los testigos: ¿Qué enfermedades agudas ha padecido en este último mes?

Código de la respuesta de enfermedades agudas concomitantes (no codificar)

.....

--	--

31.- Preguntar a los casos: ¿Qué medicamentos tomó durante el mes anterior al inicio de los síntomas?

.....

Preguntar a los testigos: ¿Qué medicamentos ha tomado durante este último mes?

Código de la respuesta de ingesta de fármacos concomitantes (no codificar)

.....

--	--

32.- Preguntar a las mujeres en edad fértil. ¿Está embarazada?

- No embarazada 1
 Si embarazada 2
 Puerperio 3
 No procede 4

33.- ¿Ha residido Ud. en alguna de las siguientes instituciones?

- Reclusos 1
 Psiquiátricos 2
 Asilos 3
 Otros 4
 No procede de instituciones cerradas 0

.....

- 34.- ¿En su familia ha existido algún miembro afectado de esta enfermedad?
- | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------|
| Sin antecedentes | 0 | |
| Antecedentes antiguos (> 2 años) | 1 | <input type="checkbox"/> |
| Antecedentes recientes (< 2 años) | 2 | |
| NS/NC | 9 | |

- 35.- Sólo a los que han tenido antecedentes familiares de TBC
¿Convivió con la persona afectada por la enfermedad?
- | | | |
|----------------------------------|---|--------------------------|
| No convivió | 0 | <input type="checkbox"/> |
| Si convivió | 1 | |
| No tiene antecedentes familiares | 2 | |

- 36.- ¿Tiene cicatriz de vacunación con BCG?
- | | | |
|-------------------|---|--------------------------|
| No tiene cicatriz | 0 | |
| Si tiene cicatriz | 1 | <input type="checkbox"/> |
| cicatriz dudosa | 9 | |

- 37.- Sólo para los casos: ¿En que momento se realiza la encuesta?
- | | | |
|--|---|--------------------------|
| En la semana siguiente al diagnóstico | 1 | |
| En el mes siguiente al diagnóstico | 2 | |
| En los 6 meses siguientes al diagnóstico | 3 | |
| En el año siguiente al diagnóstico | 4 | <input type="checkbox"/> |
| Aun no se conoce el diagnóstico de certeza | 9 | |
| Testigos | 0 | |

- 38.- Lugar donde se realizó la entrevista
- | | | | |
|--------------------|---|--------------------|---|
| Casos: | | Testigos: | |
| Hospital ingresado | 1 | Domicilio paciente | 6 |
| Consultas hospital | 2 | lugar de trabajo | 7 |
| Domicilio paciente | 3 | Otros lugares | 8 |
| Otros lugares | 4 | | |

- 39.- Nombre del entrevistador
- | | | |
|---------------|---|--------------------------|
| Calzada M. | 1 | |
| Ruiz L. | 2 | |
| Villanueva A. | 3 | <input type="checkbox"/> |
| Muñoz P. | 4 | |
| Salido A. | 5 | |
| Valero E. | 6 | |

ANEXO II.

**ESCALA PARA LA CLASIFICACION DE LA ACTIVIDAD
LABORAL**

ESCALAS PARA LA MEDIDA DEL STATUS SOCIO ECONOMICO DE LA PROFESION

PUNTUACION

ACION	1	2	3	4	5	6	7
ETARIOS NGERS. (tria, cio)	1) De empresas con más de 50 asalariados.	2) De empresas con 11 a 50 asalariados.	3) De empresas con 3 a 10 asalariados	4) De empresas con 1 ó 2 asalariados	5) Sin asalariados (en empresas estables o emergentes).	6) Sin asalariados (en empresas declinantes o marginales).	
RS TIVOS	7) General Ejército. Dtor. General Jefe Sucursal Regional.	8) Jefe Ejército. Jefe Dpto. Jefe Sucursal Provincial	9) Oficial Ejército. Jefe Sección. Jefe Sucursal Ciudad.	10) Jefe Sucursal pueblo.	11) Suboficial Ejército.		
OSY SIONALES	12) "Cerebro Técnico". Cirujano S.O.E. Arquitecto Jefe Catedrático.	13) Técnico medio. Jefe Clínico SOE. Arquitecto Equipo. Prof. Encargado.	14) Técnico bajo. Médico SOE Aparejador Prof. Adjunto.	15) Técnico Ayudante Comadrona SOE Delineante Prof. Ayudante.	16) Técnico Auxiliar. Enfermera SOE.		
ADOS		17) Administrador. Encargado Departamento.	18) Contable. Encargado Sección.	19) Secretaria Cajero. Dependiente Oficial 1º.	20) Taquimecanógrafa.	21) Mecanógrafa — — Auxiliar	
OS			22) Listero ---	23) Especialista Capataz Ebanista	24) Especializado — Carpintero	25) Peón fijo — Pinche carpintero	26) Peón eventual ---
OS CCION NALES				27) Maitre — — Peluquero lujo Revisor.	28) Camarero lujo Mayordomo Policía "Secreta". Peluquero (normal) Maquinista	29) Camarero (económico) Criada con seguro Policía armado Aprendiz peluquero Taxista	30) Lavaplatos Criada sin seguro — Limpiabotas Maletero
OMOS	31) Prof. liberal (alta) Cirujano, Novelista.	32) Prof. liberal (media) Médico de cabecera Periodista	33) Prof. liberal (ayudante) Comadrona libre Traductor	34) Comisionista Viajante	35) Autónomo (alto). Electricista libre Zapatero (hace)	36) Autónomo (medio) Deshollinador (libre) Remendón	
ULTORES DEROS	37) Propietario de fincas que no trabajan (absentistas)	38) Propietario Dtor fincas que trabajan con obreros (él sólo dirige)	39) Trabaja fincas propias pero tiene obreros fijos.	40) Trabaja fincas propias pero sin obreros fijos.	41) Aparcero Arrendatario	42) Jornalero agrícola fijo.	43) Jornalero agrícola eventual.

ANEXO III.

EQUIVALENCIAS UTILIZADAS PARA EL CALCULO DEL CONTENIDO EN ALCOHOL DE LAS BEBIDAS

TIPO DE BEBIDA	DOSIS	C.C ALCOHOL PURO
CERVEZA Y SIDRA Graduación media = 5º 100 c.c = 5 c.c.	Botellin (1/4)-V. Grande	10
	Botellin (1/2)	17
	Corto	5
	Caña	8
	Doble	14
	Sidra v. pequeño	7
	Sidra v. grande	10
VINO-CHAMPAGNE-ESPUMOSOS Graduación media = 12º 100 c.c = 12 c.c.	Chato	6
	Vaso vino	12
	Vaso grande	24
	1/2 botella	60
	Botella	90
BRANDYS-LICORES-RON-ANIS GINEBRA Graduación media = 40º 100 c.c = 40 c.c.	Copa	18
	Combinado	28
	Litro	400
APERITIVOS. VERMOUTH-JEREZ MANZANILLA Graduación media = 17º 100 c.c = 17 c.c.	Copa	12
	Vaso	12
	Combiando	12
	Litro	170
WISKY Graduación media = 43º 100 c.c. = 43 c.c.	Medio	17
	Entero	30
	Doble	56
AGUARDIENTES-VOODKA-CHINCHON Graduación media = 50 100 c.c. = 50 c.c.	Copa-Aguardiente	22
COMBINADOS	Determinar por las cantidades individuales de cada bebida.	

CANTIDAD = DOSIS X Nº DE UNIDADES

ANEXO IV.**TEXTO DE LA CARTA DIRIGIDA A LOS TESTIGOS**

UNIDAD DOCENTE DE
MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA
CENTRO DE SALUD DE CAZOÑA
Avda. Leonardo Torres Quevedo s/n

Muy Sr. mio

Este servicio está realizando un estudio sobre algunas enfermedades respiratorias, con el fin de mejorar nuestros conocimientos y poder establecer medidas preventivas.

Se realizarán entrevistas a una muestra de la población. Para seleccionar esta muestra se ha procedido a un sorteo al azar sobre los padrones municipales, y usted puede ser una de las personas que puede ser entrevistada.

En fecha breve recibirá la visita de un médico de esta Unidad, debidamente acreditado, que forma parte del equipo de investigación.

Rogamos su participación y disculpe las molestias que este trabajo pueda ocasionarle. Su colaboración es imprescindible para el buen fin de este estudio.

ANEXO V.

**FICHAS DE LOCALIZACION DE TESTIGOS UTILIZADAS POR
LOS ENTREVISTADORES**

APELLIDOS:

NOMBRE:

SEXO H M EDAD:

Nº ORDEN:	T	R
-----------	---	---

DIRECCION COMPLETA (Localización)

.....

.....

Tfno:

COMENTARIOS:

.....

.....

.....

ENTREVISTA

REALIZADA

NO REALIZADA

Sustituye a D.

FECHA:

Rechazo

No localizado

Otros

ENTREVISTADOR

ANEXO VI.

FICHA DE REGISTRO DE DATOS DE HISTORIAS CLINICAS

FICHA DE REVISION DE HISTORIAS CLINICAS

Apellidos

Nombre

Número de orden

□ □ □

Examen en fresco de esputo: no tiene : 0
negativo : 1
positivo : 2

□

Cultivo de esputo: no tiene : 0
pendiente: 1
negativo : 2
positivo : 3

□

Resultado del examen radiológico

Extensión
.....
.....

Cavitación
.....

Localización de la enfermedad

□ □

- Pulmón 0 1
- Pleura 0 2
- Ganglios 0 3
- Millar 0 4
- Huesos 0 5
- Meninges 0 6
- Peritoneo 0 7
- Otros 0 8

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

D. PEDRO MUÑOZ CACHO

titulada Factores de riesgo de la
enfermedad Tuberculosa en Can-
tabria

acordó otorgarle la calificación de

Sevilla, 26 de Enero

1990

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Decano,

El Decorado,