



## PROBLEMATICA ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS: II. ORGANIZACION DE UN PROGRAMA DE LUCHA ANTITUBERCULOSA

P. de March Ayuela.

Si bien la finalidad de todo programa antituberculoso es reducir el problema de la enfermedad en el más corto espacio de tiempo posible <sup>111</sup>, antes de tomar una decisión de la política sanitaria a elegir, es indispensable valorar los parámetros y variables que expresan la situación epidemiológica de la comunidad.

### Parámetros epidemiológicos

#### Mortalidad

Tasa de muertos por tuberculosis pulmonar o extra-pulmonar o por todas tuberculosis y por 100.000 habitantes y año. Sólo tiene un valor histórico desde la quimioterapia <sup>111</sup>. Debe diferenciarse de la Letalidad que corresponde al porcentaje de enfermos que fallecen, y que era en tuberculosis del 50%; muy baja para las lesiones de primoinfección en general (aunque fue del 100% para meningitis), 30% para las lesiones iniciales pulmonares y superior al 80% para las formas cavitarias crónicas. Antes de la quimioterapia permitió calcular la incidencia de nuevos casos bacilíferos doblando su tasa y la prevalencia doblando la incidencia, puesto que la supervivencia era de sólo dos años para los bacilíferos. Desde la quimioterapia la causa fundamental de muerte obedece al fracaso de los cuidados médicos <sup>112,113</sup>.

Este parámetro *refleja exclusivamente un estadio epidemiológico pasado*, es el final del conflicto germen-

huésped; aunque durante largos años constituye el único índice representativo del impacto de la tuberculosis sobre la comunidad, desde la moderna quimioterapia carece de todo significado epidemiométrico, puesto que el tuberculoso que recibe drogas pocas veces fallece por su tuberculosis sino con su tuberculosis y en general por enfermedades cardiovasculares, cancerogénesis y accidentes de carretera. Por otra parte se atribuyen y cargan en el haber de la tuberculosis óbitos de antiguos tuberculosos recuperados que fallecen por complicaciones pues sólo el 15-32% mueren por tuberculosis activa <sup>112,114-117</sup>. Además algunos tuberculosos sólo son diagnosticados mediante necropsia, fenómeno que oscila entre el 20-40% y está en aumentos en los países sanitariamente más desarrollados <sup>112,113,115,118-120</sup>.

#### Morbilidad

Tasa de enfermos por 100.000 habitantes y año, pero dado que la enfermedad no concluye durante una anualidad precisa distinguir dos variables: *incidencia* que es el número de casos nuevos anuales por 100.000 y *prevalencia* que corresponde al número total de casos existentes durante el año por 100.000; viene constituida por la existencia del año anterior y los casos iniciales durante el año, menos las altas motivadas por curación o muerte.

Refleja en *gran parte un pasado epidemiológico* (población infectada) y un presente de casos transmisores de la enfermedad, pero es de escaso significado para estimar el porvenir. Esta variable queda por otra parte reservada a países con alto nivel sanitario teniendo en cuenta las dificultades de su recopi-

lación, que requiere una compleja organización. Plantea los problemas de lo que debe entenderse por un enfermo tuberculoso; el único criterio cierto es la detección del bacilo, que además se interrelaciona con la técnica utilizada (frotis directo o cultivo).

Asimismo cierto número de bacilíferos no llegan nunca a ser notificados, bien sea por error o mejoría espontánea. Debe también tenerse en cuenta que la incidencia está estrechamente relacionada con la calidad e intensidad de los métodos de investigación utilizadas en la lucha.

La incidencia de tuberculosis pulmonar representa del 70 al 80% de la incidencia de todas las tuberculosis y cualquier excepción a esta regla obligaría a revisar el sistema de registro utilizado. Pero en USA mientras la tuberculosis pulmonar descendió el 50% entre 1963-1977 la tuberculosis extrapulmonar permaneció invariable con 4.000 casos anuales <sup>33,121</sup>.

Con quimioterapia correcta muy pocos enfermos persisten eliminando bacilos por más de un año. Cuando ello ocurre y la relación prevalencia/incidencia resulta superior a la unidad o está en aumento, indica que debe revisarse la quimioterapia en curso.

#### Infección

La infección tuberculosa revelada por la reacción tuberculínica constituye el índice más representativo del problema epidemiológico de una comunidad, máxime teniendo en cuenta que no está directamente influenciada con el método de programa de lucha antituberculosa utilizado.

Su importancia reside en que no solamente *refleja el pasado y presente*, o

Este artículo es la 2.ª parte del publicado en la página 29, Volumen 16 de 1980 por el mismo autor.

Al final de esta última parte se incluye la bibliografía de las dos partes del trabajo.

Recibido el día 3 de julio de 1979.



sea la existencia de fuentes transmisoras de la enfermedad, sino que además permite *pronosticar el futuro de la epidemia*. Las últimas etapas para la extinción de la tuberculosis y el concepto de erradicación sólo puede comprenderse en función del concepto de infección en la comunidad.

El estudio de la infección mediante la reacción tuberculínica constituye pues la técnica ideal del moderno epidemiólogo pues despista la fase latente de la tuberculosis, lo que permite una actuación profiláctica, estimándose que es la única que puede acelerar el lento declive de nuevas notificaciones especialmente en los países con alto desarrollo sanitario donde la casi totalidad de enfermos surgen entre infectados de épocas anteriores. Despista los infectados que constituyen en nudo gordiano de todo programa de erradicación<sup>122</sup>, puesto que son el reservorio endógeno de la enfermedad tuberculosa y su problema es que nada permite distinguirlos del resto de la población. La infección, constituye una medida indirecta pero precisa, de la cantidad de enfermos transmisores de la tuberculosis que existe en la comunidad<sup>49</sup> y permite comprender y expresar fácilmente el concepto de erradicación.

La moderna epidemiología de la tuberculosis gira alrededor de la transmisión del bacilo estimada a través de los índices de infección: *incidencia*, o *tasa anual de infección* valorada por el porcentaje de infectados anualmente a determinada edad. Expresa los convertidores o virajes a la tuberculina y se calcula mediante repetidas reacciones tuberculínicas sobre un mismo grupo de edad. Constituye el índice epidemiológico más científico, pero más difícil de obtener.

*Prevalencia* porcentaje total de infectados para cada edad; refleja las infecciones acumuladas durante los años precedentes. También puede referirse al conjunto de toda la población. Viene incrementado anualmente por el número de individuos que se infectan cada año (convertidores o virajes a la tuberculina) y disminuido por el número de los que siendo tuberculín-positivos se hacen negativos durante el año (revertores).

### El riesgo anual de infección

Existe otro índice propugnado por los expertos de la Tuberculosis Surveillance Research Unit<sup>123,124</sup>, el *riesgo anual de infección* (RAI), que indica el porcentaje de la población que será infectada o reinfectada en el transcurso

de un año. Es un parámetro que se obtiene a partir de la prevalencia, pero que es más significativo<sup>125</sup>. Convierte las tasas de prevalencia en porcentaje de infección anual y permite estimar el porvenir de la epidemia tuberculosa y es el índice que mejor expresa el estado de la epidemia en una comunidad, por cuanto no viene influenciado por el método de lucha utilizado<sup>126</sup>.

El RAI constituye el índice más representativo pues en un solo guarismo permite expresar el impacto de la tuberculosis en la comunidad. Se expresa mediante la fórmula:  $-\ln q_{(t)} \times e = e^{c+st}$ ; en la que  $q$  = riesgo de infección;  $e$  = expuestos;  $c$  = nivel del riesgo de infección en la comunidad y  $s$  = proporción de cambios en el riesgo con el tiempo.

Dada la complejidad de la fórmula y la dificultad para valorar las constantes  $c$  y  $s$ , Sampalik y Reil<sup>123</sup> han elaborado unas tablas que permiten estimar el riesgo a partir de las prevalencias de infección obtenidas a la misma edad en años diferentes. Un paso previo en el cálculo del RAI es determinar el *descenso anual del riesgo*, que asimismo se calcula mediante tablas. Este parámetro del declive del riesgo de infección es de máxima importancia y permite clasificar a las naciones en tres grupos<sup>100,127</sup>:

*Grupo I* con declive anual superior al 10 %, comprende todos los países con alto nivel sanitario, República Democrática Alemana, 25 %; Gran Bretaña, 20 %; Suiza, 17 %; Alemania Federal, 15 %; Holanda, 13,8; Austria, 12 %; Noruega, 12 %; Canadá, 11,6 %; Grecia, 11 %; Francia, 10,8 %; Suecia, 9 %.

*Grupo II* con declive entre 5 y 10 % anual, comprende países como Palestina, 9 %; Polonia, 8 %; Yugoslavia, 7 %; Ecuador, 6 %.

*Grupo III* con declive inferior al 5 %; Argelia con sólo el 2 %; Uganda con 0-2 %; América del Sur entre 1 y 2 %; India, 1 %; Líbano, 0,5 %.

En los países desarrollados la infección en la era anterior a la quimioterapia disminuía alrededor de un 4-5 %, constituyendo la tasa de autoextinción natural de la tuberculosis<sup>5,127,128</sup> que permite reducir cada 15-20 años la tuberculosis a la mitad. Este declive obedece a la mejora de las condiciones económico-sanitarias, pero no se influyó por los desastrosos efectos de la II Guerra Mundial incluso en los países más afectados por sus devastadores consecuencias como Polonia, Yugoslavia, Checoslovaquia, Austria y Grecia. Este paradójico fenómeno fue señalado

por primera vez en Barcelona durante nuestra guerra civil<sup>73</sup> y obedece a que si bien aumentan el número de los enfermos, se acelera su muerte y por lo tanto se reduce su período de infecciosidad; aunque aumentan las fuentes de contagio es mucho más corta la duración del tiempo de transmisión debido a su rápida extinción por muerte.

En los países con alto desarrollo sanitario el complejo búsqueda-quimioterapia aceleró el descenso de la infección en un 5-15 % anual, que sumado al fenómeno de la autoeliminación del 4-5 %, proporciona al actual declive del 10-20 % existente y comprobado en estos países y que permite reducir el riesgo de infección a la mitad cada 5-7 años.

Actualmente en la mayoría de los países europeos el riesgo anual de infección es inferior al 0,3 % y oscila entre 0,1 a 0,01 % con el intenso declive ya señalado. Por ello se estima que en Holanda, Suecia, Noruega, Gran Bretaña... menos del 1 % de los nacidos en la última década estarán infectados de tuberculosis a la edad de 50 años; sin embargo debido al elevado reservorio de infectados pertenecientes a las generaciones anteriores se presupone que no podrá lograrse una verdadera erradicación de la tuberculosis en Europa hasta principios del próximo siglo<sup>127</sup>.

En los países en desarrollo, dado sus elevadísimas tasas de infección y la comprobación de declives mínimos o inexistentes, puesto que en ellos no existe autoextinción natural, su porvenir es pésimo y se estima que aumentará cada vez más la diferencia entre países desarrollados y subdesarrollados<sup>126</sup>.

Se estima que el método más satisfactorio de vigilancia de la tuberculosis de un país consiste en controlar la modificación del RAI que sólo precisa investigar un grupo de 10.000 niños de unos 15 años, practicando cada año la reacción tuberculínica en 2.000 niños, y en los países en desarrollo, donde el riesgo sigue elevado, basta examinar de dos a cuatro mil niños de 10 años<sup>126,127</sup>.

La causas de error que deben ser consideradas al estimar el RAI son las siguientes:

a) Los casos de reversión por agotamiento de la alergia con el transcurso del tiempo. Se estima ocurre alrededor del 1 % anual, por lo que la desviación que provocan es de poca importancia, de sólo alrededor del 8 %, habiendo sido por ello ignorado en los estudios de la TSRU<sup>100,111</sup>.

b) La existencia de Mycobacterias atípicas, debe ser tenida en cuenta en



TABLA IV

Tasa de incidencia de tuberculosis según riesgo anual de infección (Styblo y Sutherland, 1974)<sup>111</sup>

RIESGO ANUAL DE INFECCION %	INCIDENCIA ANUAL DE CASOS POR 10.000		PORCENTAJE DE LA POBLACION	
	MENINGITIS TUBERCULOSA 0-4 AÑOS	CASOS CON BK AL DIRECTO	INFECTADA A LA EDAD DE 15 AÑOS	30 AÑOS
3	15	180	36	60
1,5	8	90	20	36
1,0	5,3	60	14	24,5
0,75	4	45	11	20
0,38	2	22	6	11
0,19	1	12	3	6

TABLA V

Prevalencia de la infección según estado del foco e intensidad del contacto (Edad de 0 a 14 años)<sup>55,83,90-92,94,173</sup>

	CONVIVENTES	NO CONVIVENTES			POBLACION GENERAL
	FAMILIAR-INTIMO	EXTRAFAMILIAR OCASIONAL	LABORAL-ESCOLAR		
BK +	50 % (20 -65 %)	4 %	5-16 %	0,3-0,9 %	0,7-22 %
Cultivo +	25 % (1,2-27 %)	0,5 %	2,5 %	0	
Cultivo 0	8 % (1 -17 %)	0 %	2-6 %	0	

TABLA VI

Modelos de transmisión según fase epidemiológica

FASE EPIDEMIOLOGICA	PARAMETRO DE CONTAGIO	RIESGO DE ENFERMAR NUEVOS ENFERMOS	ENFERMOS BACILIFEROS NUEVOS TRANSMISORES
Epidémica 1 BK +	50-100	10-20 % = 5-20 casos	50-60 % = 2,5-12
Endémica (Sin quimioterapia) 1 BK +	20	10 % = 2	50 % = 1
Quimioterápica (3,3-16,6 BK +) 1 BK +	2,5-6	5-10 % = 0,12-0,6	40-50 % = 0,06-0,3 BK +

las comunidades que sufren esta infección y utilizar métodos de diagnóstico diferencial adecuados.

c) Vacunación BCG. Es la fuente primordial de error que imposibilita determinar el RAI. Dado que no puede diferenciarse la sensibilidad de la infección tuberculosa de la vacunal, la única solución correcta es dejar una muestra representativa de recién nacidos sin vacunar, y cuya eventual infección deberá ser controlada mediante quimioprofilaxis.

Por otra parte con vacunación BCG repetida en niños y jóvenes dado que sólo se vacuna a los tuberculín-negativos, la prevalencia de la infección resulta sobrevalorada en los no vacunados. Esta desviación puede corregirse cuando se conoce la edad de vacunación. No se provoca cuando se efectúa vacunación «directa» sin previa reacción tuberculínica.

d) Se acepta que antes de los 20 años de edad existe una elevación del RAI que siendo mínima el primer año de vida se incrementa un promedio de 5-6 % hasta la edad adulta para luego decrecer<sup>100,126,129</sup>. En la India aumen-

taría durante toda la vida<sup>130</sup>. En la práctica no suele tomarse en consideración este incremento del RAI durante los primeros 20 años. Sin embargo, tampoco está demostrada una correlación<sup>131</sup>.

e) De no existir control de la leche el aumento del riesgo es muy alto en los primeros años de la vida para declinar luego hasta los 20 años.

De una forma muy simplificada se dividen los países:

1) Naciones con prevalencia elevada cuyo RAI es superior a 1 % y con *declive* reducido, no existe tendencia a la autoeliminación «natural» sin medidas de lucha. Se considera que si el RAI disminuye en al menos un 5 % anual mediante un programa de lucha debe ser mantenido. Por el contrario debe ser reconsiderado o intensificado cuando el *declive* del RAI es inferior al 5 % anual<sup>111</sup>.

2) Naciones con prevalencia débil cuyo RAI es inferior a 1 (0,1 a 0,001 %) y con un *declive* del 15 al 20 % anual.

Los estudios de la TSRU basados en los datos obtenidos en Holanda permite realizar además las siguientes es-

timaciones heterodoxas para los tradicionales conceptos de la clásica epidemiología de la tuberculosis de aplicación en todos los países con *declive* de RAI:

— Que alrededor del 40 % de infecciones ocurren durante los primeros cuatro años de vida y el 80 % antes de los 15 años.

— Que solamente un 5 % de infecciones se producen entre los 25 y 50 años, por lo que son escasas las probabilidades de infectarse a partir de los 20 años.

— Quienes no se han infectado a los 40 años tienen muy bajo riesgo de haberlo, cualquiera que sea la cohorte que pertenezcan y con independencia del nivel del riesgo de infección.

Desde Holm en 1959 se pretende obtener una correlación entre infección, morbilidad, que los recientes estudios de la TSRU actualizan utilizando como modelo más preciso al RAI lo que permite obtener una tabla de correlaciones más ajustada a la realidad.

Una simplificación esquemática estima la existencia de 50 a 60 bacilíferos por 100.000 y por cada punto o enter del RAI. (En Holanda sólo fue, si embargo, de 38 en 1951-1968). De confirmarse esta correlación constituiría un índice fiable que facilitaría la planificación de la lucha en todas las comunidades y a ello se aplican los expertos de la TSRU y de las OMS. La prevalencia de bacilíferos se obtendría multiplicando la incidencia por 2 ó 3, según el tipo de quimioterapia utilizado, y el número total de enfermos tuberculosos duplicando la prevalencia de bacilíferos (Tabla IV).

#### Factores que condicionan el riesgo de infección tuberculosa

La transmisión de la infección es un fenómeno mecánico que sólo tiene éxito a partir del momento en que los bacilos se fijan en el nuevo huésped y se multiplican.

En ausencia de tuberculosis bovina es el enfermo bacilífero la exclusiva fuente de transmisión. Aunque durante muchos años se consideró que la única forma posible de acabar con el foco bovino era alcanzar la erradicación de la tuberculosis del ganado, y gran número de países han logrado esta óptima situación (Holanda, Dinamarca, Suecia, Gran Bretaña, Alemania Federal USA...), es actualmente bien conocido que basta un control eficaz de la leche y sus derivados para acabar con la tuberculosis de origen bovino en el hombre.

En tuberculosis la transmisión viene condicionada a una serie de factores



dependientes del contagiante o del contagiado, pero en general según Comstock<sup>34</sup> los factores que rigen el riesgo de infección tuberculosa son de *naturaleza extrínseca*.

La *contagiosidad del foco* dirige como factor primordial las consecuencias de la transmisión. Transmitir es dar aún guardando<sup>132,133</sup>, pero en tuberculosis para dar se debe ser muy rico, por lo que fundamentalmente sólo transmiten los bacilíferos con frotis directo en esputo, que son los causantes del 15-65 % de las infecciones en sus contactos conviventes menores de 15 años.

El segundo factor en importancia en la transmisión es la *intimidad del contacto y su duración en el tiempo*, aunque aquí las estadísticas publicadas difieren en mayor grado. En general los investigadores (Tabla IV) consideran que los enfermos con frotis positivo al directo causan un 5 % de infecciones en sus contactos familiares (menores de 15 años), sólo el 4 % en los contactos extrafamiliares y menos del 1 % en los contactos escolares y laborales; los enfermos únicamente con cultivo positivo o negativo sólo originan un 6 % de infecciones familiares, mientras que el riesgo entre la población general es inferior al 1 %.

A pesar de lo demostrativo del factor dosis de bacilos eliminados que preva-

lece sobre todos los otros<sup>16</sup>, y de la intimidad del contagio, puesto de manifiesto en las tablas V a VIII, podría atribuirse esta mayor contagiosidad de los bacilíferos al directo a un más prolongado tiempo de exposición de sus contactos, cuando únicamente se valora la prevalencia de su infección, pero mediante la estimación de la incidencia de la infección realizada por Raj Narain<sup>134,135</sup>, se puede concluir que es realmente la cantidad de bacilos eliminados por el foco contagiante el verdadero factor responsable de la contagiosidad, aún cuando recientemente se ha observado que con exposiciones prolongadas superiores a 400 horas, la infecciosidad es igual en los contactos de bacilíferos al directo o solamente con cultivo positivo<sup>136</sup>.

Por su importante aplicación epidemiológica práctica, interesa enfatizar el escaso riesgo a que están expuesto los contactos escolares y laborales (con solamente un 0,3-0,9 % de infectados), hecho que contrasta con las a menudo frecuentes y desorbitadas reacciones que tal circunstancia provoca en el público y aún entre los médicos no expertos. La infecciosidad de la tuberculosis no resulta tan elevada como se había supuesto, había sido comparada con la del sarampión, parotiditis y tos ferina cuya infecciosidad alcanza el 81-86 % de los expuestos<sup>137</sup>, mientras que en tuberculosis pocas veces supera el 48-

51 % de los conviventes y aunque resulta difícil de explicar, siempre escapan a la infección un importante porcentaje de expuestos aún en las peores circunstancias<sup>16,34,130</sup>.

El *factor quimioterapia recibida por el foco contagiante* resulta también esencial, puesto que está demostrado que bastan 15 días o pocas semanas de tratamiento para extinguir el riesgo de contagio, hecho señalado por Chapman<sup>138</sup>, Tager y cols.<sup>139</sup> y expuesto por la American Thoracic Society en 1970 y confirmado por numerosos autores<sup>141-146</sup>, aún cuando el enfermo pueda permanecer algún tiempo eliminando bacilos demostrables al directo o por cultivo.

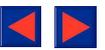
Una importante reducción de la contagiosidad del foco, incluso se alcanza mediante una incorrecta quimioterapia que logra provocar resistencias, por cuanto estos bacilos, especialmente los isoniazido-resistentes, evidencian una menor capacidad de transmisión del contagio como ya fue señalado por Bierschenk<sup>147</sup>; Chapman<sup>138</sup> y en una muy extensa bibliografía<sup>148-157</sup>. No obstante la Escuela de Edinburg<sup>158</sup> conceptúa esta doctrina como peligrosa, porque no siempre pueden aplicarse al hombre las experiencias obtenidas en el cobaya y porque además aún las cepas con elevada isoniazido-resistencia contienen algunos bacilos sensibles a la droga. Precisan urgentes

TABLA VII

Riesgo anual de desarrollar enfermedad tuberculosa, porcentajes de incidencia y distribución en la población

	NO INFECTADOS RT 0 D	PRIMOINFECCION		INFECTADOS RT - RX NORMAL			LESIONES FIBROTICAS			EX ENFERMOS RECIDIVAS		
		R	I	D	R	I	D	R	I	D	R	I
CS, Kolin, OMS. (Styblo y cols. 1967)	21 %	(BCG)	0,5 %	74 %	1/1 1.250	56,4	3,5 %	1/ 250	25 %	1,5 %	1/80	18,5 %
Suiza (Ott, 1962, 1966)	42 %	—	—	—	1/ 6.666	—	0,7 % 1,8 %	1/1.020	—	—	1/56	—
Danish Tubec. Index. 1959, 1964, 1969 <sup>104,175</sup>	80 %	(BCG)	25 %	14 %	1/ 1.780 1/ 3.740	47 %	5 %	1/ 190 1/ 550	18 %	1 %	1/50	10 %
USPHS, 1963	81 %	1/37 1/197	14 %	17,5 %	1/ 120 1/ 647	45 %	0,5 %	1/ 40 1/ 763	15 %	1 %	1/100	26 %
USA, ATS y COC, Atlanta (1971, 1974) (Sbarbaro y Edwards, 1975- <sup>33</sup> )	93 %	1/30	8 %	6 %	1/ 490 1/ 1.400	59 %	0,4 %	1/ 125	24 %	0,6 %	1/80	9 %
Holanda 1967 (T.S.R.U. 1972) <sup>76</sup>	75 %	1/26	24 %	—	1/ 6.580	38 %	—	1/15-95	38 %	—	—	—
Canadá (Grzybowski, y cols. 1964) <sup>88</sup>	80 %	1/42	29 %	18 %	1/ 1.748	38 %	1,1 %	1/ 85	33 %	0,9 %	1/85	—
(Barnett y cols. 1971, 1975) <sup>89,90</sup>	93 %	1/12	33 %	5 %	1/ 6.666	40 %	0,62 %	1/ 670	25 %	0,6 %	1/500	2 %
URSS (Khomenko, 1974)	—	(BCG)	1,3 %	87 %	1/18.740	21,5 %	8,3 %	1/1.050	59 %	4,2 %	1/117	18,2 %
Barcelona, 1966, 1974 <sup>14,75</sup>	38 %	—	0,5 %	50 %	—	12,9 %	6-16 %	—	70,3 %	6 %	—	16,2 %
Japón (Chiba, 1974; Shimao y cols. 1976) <sup>106,107</sup>	—	1/32-125	—	—	1/ 1.700	—	—	1/197-560	—	—	1/881450	—

D Distribución porcentual en la población.  
R Riesgo anual de desarrollar enfermedad.  
I Incidencia porcentual de enfermedad.



estudios para dilucidar la infectividad de los bacilíferos crónicos<sup>159,160</sup>.

Existe acuerdo general que bajo cualquier intensidad de la endemia y circunstancias son los tuberculosos que eliminan gran cantidad de bacilos los que tienen importancia epidemiológica capital<sup>93</sup>, fundamental<sup>92</sup> y decisiva<sup>17</sup>.

El riesgo de contagio está ligado a la densidad de bacilos en el aire respirado<sup>161-164</sup>. El número de partículas infecciosas proyectadas por el enfermo depende del estado y educación del tuberculoso, con respiración normal emite pocos bacilos; con la tos lanza hasta 3.500 partículas, e igual número con cinco minutos de hablar en voz alta; con un estornudo hasta un millón<sup>165,166</sup>.

Otro factor que condiciona el contagio es el tipo de vida familiar y los niveles económico-sociales y sanitarios. El bajo status económico social no siempre condiciona el hacinamiento y un pobre modo de vida, factores que contribuyen a la transmisión del núcleo infeccioso y así los estudios estadísticos de Chapman y Dyerly<sup>17</sup> demostraron que los ingresos familiares son mucho menos importantes que la falta de equipamiento de la vivienda.

La edad del expuesto al riesgo de infección es factor importante (si bien fundamentalmente condiciona el riesgo de enfermar). El máximo riesgo ocurre durante los primeros meses de vida hasta los 4 años en que empieza a decaer el alto riesgo de tuberculosis miliar y meningea. Disminuye entre los 5 años y la pubertad aunque sigue siendo significativa epidemiológicamente.

Hasta hace pocos años eran muy limitados los conocimientos sobre el riesgo de la infección primaria en mayores de 25 años, pero actualmente puede afirmarse que tanto el pronóstico de la infección<sup>63,64</sup> como el riesgo de enfermar, no difiera de las edades más jóvenes<sup>167</sup>.

Otros factores a considerar como la raza, sexo y el tempus epidemiológico desempeñan un escaso rol o tienen limitada actuación en nuestro medio.

Debe pues concluirse que la transmisión del bacilo tuberculoso ocurre esencialmente en los contactos de los bacilíferos al directo y el máximo riesgo lo tienen los jóvenes menores de 20 en contacto íntimo con el foco contagiante<sup>168</sup>.

#### Parámetro de contagio

El índice epidemiológico que expresa la transmisión de la infección es el parámetro de contagio, que determina el número de infectados por cada foco in-

feccioso y depende en gran parte de las condiciones socio-epidemiológicas del medio. Styblo<sup>167</sup> lo calcula mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Tasa de infección anual por 100}}{\text{Prevalencia de focos por 100.000}} = \text{RAI por 100}$$

$$\frac{\text{Mt. por 10.000 por 4}}{\text{RAI por 100}}$$

El TSRU estima que un promedio de 10 personas eran infectadas anualmente en las condiciones que regían en Holanda en 1922, pero las investigaciones realizadas en Noruega en 1956-60, Dinamarca en 1960 y en Holanda en 1963<sup>169</sup>, así como en USA<sup>170,171</sup> reducen a un promedio de 2 a 4 personas la infección anual por foco y aún mediante una política sanitaria adecuada puede ser limitado a 0,9<sup>172</sup>. Lotte y cols.<sup>169</sup> con valores que calculan infravalorados asignan parámetros del 14 en Suiza, de 10 en Francia y aún menos verosímiles los de 6 de Polonia y 5 para Yugoslavia. Rouillon y cols.<sup>173</sup> lo estiman en 5 a 10 contagios por año y fuente de infección.

El parámetro de contagio viene extraordinariamente influenciado por las condiciones sanitarias, pero epidemiológicamente su importancia radica a que es necesario que cada bacilífero infecte a 20 personas para proporcionar un nuevo caso contagioso y mantener la endemia. Toda cifra inferior de contagios es decisiva en el declive y extinción de la endemia tuberculosa.

#### Los modelos de transmisión de la infección

Se puede calcular la transmisión de la tuberculosis mediante tres modelos dependientes de la fase epidemiológica de la comunidad (Tabla VI).

Ejemplos de la fase epidémica nos lo ofrece la comunidad esquimal hasta los años 1950 con una incidencia de 2.500 por 100.000; la observación del submarino US-Bird en que un solo bacilífero contagio a 139 tripulantes de un total de 308 (45%)<sup>174</sup>, y entre nosotros la encargada de una guardería infantil infecta a 24 niños de un total de 43 (56%) si bien no contagia a dos compañeras de trabajo de 18 y 19 años.

Mientras que en la fase epidémica la infección se multiplica, en la endémica se alcanza el punto crítico de ruptura en virtud del cual cada bacilífero no es capaz de infectar el número suficiente de individuos para asegurar el desarrollo de un nuevo bacilífero, momento a partir del cual la tuberculosis inicia su

extinción espontánea. Este «breaking point de Frost»<sup>4</sup> coincide según cálculos estimados sobre la endemia de Barcelona con el momento en que dejaron de infectarse el 100% de los jóvenes de 20 años, lo que sucedió antes de 1940<sup>14</sup>.

La quimioterapia aceleró el declive «natural» y se calcula que actualmente son necesarios de 3,3 a 16,6 bacilíferos para dar origen a un nuevo foco contagiante, por lo que la tuberculosis está regresando en esta proporción en todos los países con buena organización y correcta quimioterapia.

#### El riesgo anual de desarrollar enfermedad tuberculosa

Se trata de una variable que incluye un concepto patogénico y epidemiológico, por cuanto se refiere a las probabilidades de enfermar que tiene cada individuo según su situación frente a la tuberculosis. Este riesgo de enfermar fue calculado inicialmente en Dinamarca por el Danish Tuberculosis Index en 1959<sup>175</sup> y poco después por Styblo y cols.<sup>176</sup> en Kolin (Checoslovaquia); Grzybowski y Allen en el Canadá<sup>88</sup>; y Trauger<sup>122</sup> y Ferebee y Mount<sup>177</sup> en USA existiendo actualmente varias publicaciones en que se determinan este riesgo.

Los expertos de la TSRU y de la Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)<sup>178</sup> aportan un método de análisis de las estadísticas de morbilidad, estableciendo unos modelos de base de fisiogénesis exclusivamente patogénicos con tres riesgos, según corresponda a los de una primoinfección reciente, reinfección exógena tardía o reactivación endógena, pero cuya aplicación práctica es inoperante.

Para la planificación de un programa de lucha se considera mucho más pragmático establecer una distribución porcentual de la población en cinco grupos. En la Tabla VII se han recopilado mediante un esquema, la situación epidemiológica de cada uno de los países indicados frente a la tuberculosis. Su complejidad requiere algunas explicaciones para la exacta comprensión del riesgo de desarrollar tuberculosis.

La población de cualquier comunidad puede ser clasificada en los siguientes grupos:

*No infectados*, en ellos no existe ningún riesgo de enfermar mientras no sean infectados. Incluye el grupo de los revertores a la tuberculina, *infectados recientes* (convertores o con primoinfección inferior a cinco años), *infectados antiguos sin lesiones pulmonares radiológicas*, con infección superior a



TABLA VIII

Porcentaje de infección y enfermedad en no vacunados en contacto según estado bacteriológico del foco

REFERENCIA	EDAD EN AÑOS	BK -	INFECCION CULT. -	CULT. 0	BK -	ENFERMEDAD CULT. -	CULT. 0	TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR
Dow y Lloyd, 1931 (G.B.)	(0-15)	75,5 %	—	36,6 %	—	—	—	—
Aspin y Lotinga, 1953 (G.B.)	(0-14)	66,0 %	—	34,0 %	—	—	—	—
Shaw y Wynn-Williams 83 1954 (USA)	(0-14)	65,2 %	26,8 %	17,5 %	12,3 %	1,4 %	1,2 %	—
Hertzberg, 1957 (N) 84	(0-14)	68,3 %	32,5 %	11,5 %	28,2 %	6,2 %	2,0 %	—
Loudon, y cols. 1958 (G.B.) 85	(0-14)	46,9 %	30,1 %	17,5 %	2,6 %	1,1 %	—	—
Van Zwanenberg, 1960 (G.B.) 86	(0-15)	65,6 %	25,7 %	21,0 %	23,0 %	1,5 %	2,4 %	—
Struther y cols. 1961 (Corea)	(todas edades)	—	—	—	13,5 %	—	5,8 %	—
Geiger y cols., 1963 (USA) 81	(todas edades)	40,6 %	31,0 %	19,0 %	14,1 %	4,0 %	5,0 %	—
Zeidberg, 1963 (USA) 16	(0-14)	60,3 %	—	23,8 %	5,1 %	—	0,26 %	—
Grzybowski y Allen, 1964 (Canadá) 88	(todas edades)	45,0 %	26,3 %	26,1 %	6,5 %	1,3 %	1,1 %	—
Raj Narain y cols. 1966 (India)	(0-14)	41,0 %	—	19,0 %	4,0 %	—	1,0 %	—
Van Geuns y cols. 1971-1975 (N.L.) 93	(0-14)	50,0 %	4,7 %	7,8 %	13,1 %	1,3 %	1,1 %	—
Grzybowski y cols. 1975 (Canadá) 90	(0-14)	35,0 %	12,6 %	7,4 %	11,3 %	1,7 %	0,6 %	—
Garay y cols. 1978 (Argentina)	(0-14)	55,5 %	44,3 %	19,0 %	3,5 %	2,2 %	0 %	—
Payne, 1978 (G.B.)	(0-14)	—	—	—	31,1 %	8,5 %	10,7 %	—
British Thoracic Society 1978 (G.B.)	(todas edades)	—	—	—	14,7 % (10,6 %)	1,7 % (6,1 %)	5,2 % (9,1 %)	1,7 % (2,5 %)

Los datos entre paréntesis corresponden a enfermos de raza asiática

los cinco años, con lesiones radiológicas fibróticas desconocidas y nunca tratadas y antiguos enfermos en peligro de recidivas con lesiones inactivas.

Para cada grupo se toma en consideración:

Su distribución porcentual entre la población, el riesgo anual de desarrollar enfermedad tuberculosa y la incidencia porcentual con que el grupo contribuye a los casos de tuberculosis activa de toda la población.

Un examen de la tabla permite las siguientes conclusiones:

1) El más alto riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa ocurre en el período de la infección reciente, alcanzando su máximo durante el primer año, dado que oscila entre 1/12 y 1/197, riesgo que disminuye progresivamente en los años sucesivos hasta situarse en el grupo que le corresponda según persistan o no lesiones pulmonares residuales post-primarias. En conjunto viene a confirmar que durante los cinco años que siguen a primoinfección, enferman entre el 5 y el 15 % y de un 3 al 5 % durante el resto de su vida<sup>33,179</sup>. Su incidencia porcentual aumenta en la medida que mejora la situación epidemiológica que reduce la contribución de los otros grupos y aumenta la población libre de infección. Así sucede en Canadá, Dinamarca, Holanda y USA que constituyen los mejores ejemplos.

Demuestra además la necesidad de establecer una adecuada quimioprolifaxis del recién infectado debido a su elevado riesgo, especialmente teniendo en cuenta que suele tratarse de personas jóvenes en edades inferiores de 25 a 35 años.

2) El grupo de antiguos infectados sin lesiones radiológicas presenta el riesgo más bajo de desarrollar enfermedad, que es además muy variable en los diferentes países, puesto que oscila entre 1/490 y 1/6.666. Constituye el gran reservorio endógeno de tuberculosis de la comunidad y el que proporciona actualmente la mayor incidencia porcentual de todas las notificaciones, debido a que comprende la mayor parte de la población infectada. El problema es identificar los que desarrollarán enfermedad tuberculosa, debiendo valorarse al efecto de una indicación de quimioprolifaxis los factores de alto riesgo (enfermedades inmunodeficientes, diabetes, silicosis, gastrectomizados<sup>180</sup>).

3) El grupo con lesiones fibróticas radiológicas expresa la gravedad de la antigua infección sobrepasada, constituye el segundo grupo en alto riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa; oscila entre 1/40 y 1/1.050 y representa otra indicación óptima para una quimioprolifaxis, especialmente si se tiene en cuenta que proporciona entre el 15-60 % de la incidencia de enfermos.

Su distribución en la población viene muy influenciado por el concepto de lo que se entiende por lesiones fibróticas, aun cuando se tiende a estandarizar este concepto.

4) El último grupo corresponde a antiguos enfermos cuyo elevado riesgo de recidiva (1/56 a 1/117) es simple exponente de una incorrecta quimioterapia. El riesgo de recidivas es superior en los mal tratados que en aquellos que nunca efectuaron quimioterapia<sup>181</sup>. Actualmente constituye un grupo a extinguir mediante medidas que impidan una administración deficiente de la quimioterapia, como se observa en Canadá y Holanda donde ya no existen recidivas. Su importancia y permanencia expresa la necesidad de corregir la causa que mantiene su existencia.

#### La perpetuación de la infección

Según todo lo expuesto el ciclo epidemiológico de la infección tuberculosa viene condicionado a dos factores: el parámetro de contagio o sea la capacidad de transmisión de cada fuente de infección, puesta de manifiesto por el número de personas infectadas, y el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa de los contagiados. En este condicionante influyen un gran número de factores cuya complejidad intentamos sintetizar.



## Factores que condicionan el riesgo de desarrollar tuberculosis

Son los que modulan la gran variabilidad del riesgo que oscila entre la incidencia del 600 por 100.000 en los esquimales hasta 1950, a menos del 15 por 100.000 observado actualmente en Holanda<sup>34,168</sup>. Aunque para Comstock y cols.<sup>34,65</sup> son en su mayoría de *naturaleza intrínseca*; edad, sexo y resistencia orgánica, no parece que esta opinión responda a la realidad, puesto que la contagiosidad del medio sigue ejerciendo supremacía.

Una valoración de los factores que determinan el riesgo de enfermedad tuberculosa resulta extraordinariamente difícil, dada la amplia variabilidad e interrelaciones que se establecen entre los mismos, así como los diferentes «tempus» epidemiológicos y periodos de observación. El factor tiempo transcurrido desde la infección, la superinfección exógena, la intensidad de la reacción tuberculínica, la edad del infectado y el efecto cohort son los que mayormente se correlacionan obligando a una estimación en parte conjunta.

### 1. Tiempo post-infección

Este tiempo permite diferenciar dos tipos distintos de lesiones tuberculosas:

A) *Tuberculosis primaria o de tipo infantil* en la que se incluyen todas las lesiones que surgen durante los primeros cinco años post-conversión tuberculínica. El riesgo de desarrollar enfermedad viene condicionado fundamentalmente a la *exposición, edad* e intensidad de la reacción tuberculínica.

Aunque comprende formas de generalización de alta gravedad y de localización pulmonar progresiva (con el 1-2 %, de lesiones bacilíferas en niños y del 25 % en jóvenes), su evolución es mayoritariamente benigna y aparentemente cura sin historia clínica aunque el riesgo persiste latente durante toda la vida.

En países con alta endemia la primoinfección tiene lugar generalmente en niños, produciendo la lesiones típicas de la primoinfección cuyo riesgo de enfermar con tuberculosis evolutiva oscila entre 1-5 %<sup>166</sup>. El máximo riesgo ocurre durante el primer y segundo año en cuyo período se desarrollan el 80 % de los casos, para luego declinar y con un promedio de morbilidad global del 10 %<sup>63,64,82,106,107,173,182,183,184</sup>.

En países con baja endemia la infección ocurre en niños y también en jó-

venes adultos en los que origina lesiones pulmonares que con frecuencia son de tipo adulto, tardío o de reinfección clásica. Esta primoinfección en adultos se consideró de peor evolución, pero las observaciones modernas permiten afirmar que su riesgo no difiere de las infecciones que ocurren en la infancia.

Este grupo incluye las verdaderas reinfecciones exógenas (complejos de partida de Schwartz o segundos complejos de Ickert)<sup>79</sup> que se originan una vez alcanzada la curación biológica del complejo primario, revelada por una reversión de la reacción tuberculínica.

B) *Tuberculosis tardía, de tipo adulto o de reinfección*, que comprende las lesiones que surgen una vez transcurridos cinco años desde la infección primaria. Aquí el riesgo de enfermar está ligado a la *edad, la superinfección y existencia de lesiones residuales*. Comprende las tuberculosis por reactivación endógena de antiguos focos primarios situados en el apex pulmonar, cortex renal y ganglios linfáticos satélites; y la tuberculosis por superinfección exógena sobre infectados en las que el bacilo exógeno altera el equilibrio inestable inmunológico de las viejas lesiones silenciosas, más que dar origen a nuevos focos de auténtica reinfección. (Se trata de un antiguo problema patogénico que se relaciona con un factor fundamental que regula el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa, la superinfección).

Toda infección que no evoluciona a una tuberculosis primaria en cinco años, proporciona una protección contra la enfermedad por superfección exógena comparable a una vacunación que se estima en un 60 % en varones y 80 % en mujeres<sup>100</sup>, pero provoca el riesgo permanente de una tuberculosis por reactivación endógena y actualmente está demostrado en todos los países técnicamente avanzados, que es la causa fundamental del mantenimiento de la endemia tuberculosa.

La quimioterapia de la enfermedad ha hecho casi desaparecer el riesgo de reinfección exógena, habiendo provocado un acelerado declive en la incidencia cuyos efectos están actualmente agotados, pero permanece sin apenas modificación el riesgo de tuberculosis endógena que sólo disminuye muy lentamente en un 5-10 % en Gran Bretaña<sup>102</sup> y aún menos en Escocia<sup>103</sup>, Holanda, Canadá y USA. Únicamente un programa de tratamiento de los infectados puede imprimir un rápido y prolongado declive en la incidencia de tuberculosis activa<sup>108</sup>.

### 2. Exposición al contagio

El riesgo que provoca la superinfección es máximo durante el período inmediato a la infección primaria y especialmente cuando ésta se produce en la infancia. El concepto es unánimemente aceptado y así Neumann<sup>92</sup> estima que el riesgo de enfermar es 180 veces superior en niños de 0 a 4 años expuestos al contagio, 88 veces superior en los de 5 a 14 años, de sólo 12 veces en jóvenes de 15 a 24 años y de 4,6 veces en los mayores de 25 años. En términos generales se calcula que la superinfección del recién infectado aumenta en tres veces el riesgo de desarrollar enfermedad<sup>36,67,90,106,185</sup>.

Superado el concepto tradicional de la intrascendencia del contagio en los infectados, hoy no es posible dudar de su factor en la tisiogénesis (Tabla VIII). No obstante se reduce su importancia en USA por Stead<sup>51,109,179,186</sup> y por Chiba<sup>106</sup> y Shimao y cols.<sup>187</sup> en el Japón, países con muy diferente situación epidemiológica.

En los países en que aún persisten altas tasas de reinfección exógena la lucha antituberculosa debe dirigirse fundamentalmente contra las fuentes de transmisión de la infección mediante la búsqueda y tratamiento de los focos contagiantes, mientras en los con baja incidencia debe dirigirse a prevenir la infección y tratarla<sup>167</sup>.

### 3. Intensidad de la reacción tuberculínica inicial

La intensidad de la reacción tuberculínica que sigue a la infección tuberculosa (que se relaciona con la dosis de bacilos recibida y con la reactividad orgánica), condiciona en alto grado el riesgo de desarrollar enfermedad. Esta relación fue descrita por primera vez por el Comité de Investigaciones de Sudáfrica en 1932 y a partir de 1956 en los sucesivos informes del British Medical Research Council y en una serie estimable de ulteriores publicaciones expuestas en la tabla IX.

En términos generales puede afirmarse que los reactores intensos tienen un *riesgo cinco veces superior* a los reactores normales. Este alto riesgo está estrechamente relacionado con la existencia de una primoinfección reciente con independencia de la edad en que ésta se produce.

El factor de alto riesgo que representa una reacción tuberculínica intensa no es aplicable a los viejos, donde el tamaño de la reacción es independiente del riesgo de enfermar<sup>104</sup>; tampoco a las lesiones fibrosas anti-



guas<sup>188,189</sup> y asimismo carece de relación una vez transcurrido diez años de la infección<sup>107</sup>. El riesgo de por vida de los niños infectados menores de seis años y con una reacción tuberculínica superior a 15 mm. es del 10 %; en los jóvenes reactores normales del 1 al 3 % y en los viejos menos del 1 %, debido simplemente a su menor expectativa de vida<sup>65</sup>.

#### 4. Edad de contagiado

Aquí el acuerdo es general y concordante, el máximo riesgo de enfermar se produce en los primeros cuatro años de vida cuyas lesiones son además de mayor gravedad. Clásicamente se observó que el 80-100 % de los niños menores de tres años desarrollan tuberculosis grave post-infección<sup>190,191</sup>. Esta gravedad expresa la primoinfección reciente y la incapacidad a esta edad para controlar las frecuentes diseminaciones hematógenas de la infección primaria<sup>165</sup>.

Entre los 5 y 14 años el riesgo es reducido, es la edad de oro de la resistencia frente a la tuberculosis de R. Dubos.

A partir de los 15 años vuelve a aumentar el riesgo, que alcanza un nuevo pico a los 18-24 años, para luego declinar hasta los 25-30 años a partir de cuya edad el riesgo permanece estable hasta los 50 años en que se produce una tercera y última elevación del riesgo de enfermar<sup>192</sup>.

#### 5. Efecto «cohorte de Frost»

El concepto parte de la correlación entre infección y morbilidad y permite calcular la expectativa de enfermedad para cada generación; puesto que las patentes de desarrollo de tuberculosis en los adultos son dependientes de la tasa de infección que tuvieron que soportar en su juventud<sup>106,193</sup>, aunque dada la evolución epidemiológica actual resultan decrecientes para cada cohorte. El riesgo disminuye además dentro de cada cohorte con la edad, pues el paso del tiempo no sólo disminuye el número de reactores a la tuberculina por muerte, sino por declinar el riesgo en los reactores que llegan a viejos<sup>34</sup>. A los efectos de un programa de lucha, interesa conocer la edad en que se produce esta intensa disminución del riesgo de enfermar dentro de cada cohorte, punto de referencia para establecer la edad límite de una quimioprofilaxis.

#### 6. El factor económico-social

Ya Clarke<sup>7</sup> realizó una diferenciación entre «pobreza primaria» que im-

TABLA IX

Riesgo anual de desarrollar tuberculosis activa según intensidad de la reacción tuberculínica

REFERENCIA	RT INTENSA	RT DEBIL
British Medical Research Council, 1956-1963 <sup>68</sup>	1/270	1/3.000
Palmer y cols. 1957 <sup>45</sup>	1/630	1/3.450
Groth-Petersen y cols. 1959 <sup>175</sup>	1/1.138 a 4.100	1/4.000 a 8.145
Griffith y cols. 1963	1/33	1/333
Neves y Neves, 1964	1/18 a 58	1/50 a 300
Eilertsen, 1964	1/11	1/50
Frimodt-Moller y cols. 1968	1/32 a 200	1/50 a 500
Raj Narain, 1968	1/63	1/285
Horwitz y cols. 1969 <sup>104</sup>	1/3.175	1/5.880
Ros y Willison, 1971	1/620	1/2.500 a 11.100
Edwards y cols. 1973	1/538 a 752	1/2.270 a 3.570
Shimao y cols. 1976 <sup>199</sup>	1/1.786 a 6.666	1/14.280 a 33.333

RT intensa > 12-15 mm.

TABLA X

Destino del tuberculoso según tipo de tratamiento (Grzybowski-Enarson 1978)<sup>159</sup>

	OBSERVACION	FALLECIDOS	BK 0	BK -	RECIDIVAS (1)
Sin quimioterapia (USA, Gran Bretaña, India)	4-5 años	50 %	30 %	20 %	1 % 1 año
Quimioterapia de masa (Taiwan, Corea, India, Kenia)	1-2 años	10 %	65 %	25 %	4 % 1 año
Quimioterapia individual (Canadá, Gran Bretaña, Singapur)	1-4 años	2-15 %	95-80 %	3-5 %	7 % 1 año

(1) Según Palmer y Ferebee (1965).

TABLA XI

Modelos de impactos de la quimioterapia (Q) sobre los reservorios de la infección

NIVEL SANITARIO	DIAGNOSTICOS %	INICIAN Q %	COMPLETAN Q %	TIPO DE Q (EXITOS %)	IMPACTO DE LA Q %
Bajo desarrollo	10	80	50	60-70	2,4-2,8
Desarrollo intermedio	60	90	90	95-100	3,8-4
Alto desarrollo	80	100	90	95-100	46,1-48,6
España:	60	90	30	100	72
	80	100	40	70-80	11,3-12,9
				70-80	22,4-25,6

plica hacinamiento con alta exposición y siempre se acompaña de elevada morbilidad tuberculosa y «pobreza secundaria» en la que aún con ingresos suficientes existe un deficiente estándar de vida en cuyo caso la relación con la tuberculosis es sutil e imprecisa. En esencia si bien existe una relación entre pobreza e infección tuberculosa, no se ha podido demostrar que existe entre pobreza y enfermedad tuberculosa<sup>34,194</sup>. Desde el punto de vista epidemiológico lo importante es alcanzar un «housing» que evite y prevenga el hacinamiento que facilita el riesgo de infección<sup>18,195</sup>.

#### 7. Sexo y raza

Respecto al sexo se estima un mayor riesgo de enfermar para las mujeres menores de 40 años, superior en un 20 a 50 % respecto a los varones<sup>65</sup>. En

general el riesgo es superior en los hombres aunque en conjunto se estima no existen diferencias entre ambos sexos<sup>75,92</sup>. Mientras el riesgo de enfermedad en una primoinfección reciente se estima superior en las mujeres, éstas tienen un menor riesgo de desarrollar tuberculosis tardía por reactivación endógena<sup>178</sup>.

En cuanto a la raza es conocida el mayor riesgo en negro superior en unas 4,5 veces, así como en los indios, asiáticos y japoneses.

#### 8. Predisposición familiar

Clásicamente se ha venido aceptando una *Predisposición familiar* que sin embargo nunca quedó bien demostrada, puesto que puede explicarse por el simple contagio masivo familiar<sup>36</sup>. Pero Neumann<sup>196</sup> observa que el riesgo es significativamente más ele-



vado en las familias de los fallecidos por tuberculosis, tanto si habían tenido o no contacto con los cosanguíneos ascendientes e incluso una vez desaparecido por muerte el foco contagiante. Igualmente Tatchell<sup>197</sup> concluye que hay una predisposición familiar por el método ascendente. Meve<sup>198</sup> atribuye las diferencias entre asiáticos y europeos a la débil inmunidad heredada por los asiáticos.

Una síntesis pragmática que compendia todos los factores expuestos es la estimada por Myers<sup>61</sup> en el sentido de que no menos del 5 % de los recién infectados desarrollan tuberculosis en el transcurso de las siguientes décadas y la más completa de Stead<sup>179</sup>, aceptada por la American Thoracic Society y el Center for Diseases Control de Atlanta<sup>33</sup> de que el 5-15 % de los infectados desarrollan enfermedad tuberculosa durante los cinco años que siguen a la infección y entre el 3 y 5 % lo hacen en el transcurso del resto de su vida con una morbilidad total que oscila entre el 8 y el 20 %. Se considera además que en general existe un intervalo de unos diez años entre la infección y la enfermedad tardía y como la quimioprofilaxis de los infectados sólo se inició en la década de los 60, su efecto no podrá reflejarse antes de los años 70<sup>195</sup>.

En resumen se puede estimar con Chiba<sup>106</sup> que la suerte del tuberculoso se determina en el momento de su infección inicial, debido al mayor riesgo de los que presentan lesiones primarias y secuelas de su primoinfección, pero que la superinfección es el factor que más condiciona el destino del recién infectado.

Consideramos finalmente interesante señalar los modelos epidemiológicos simplificados y más conocidos propuestos por los expertos de la TSRU y de la JATA<sup>178</sup> para calcular la incidencia de tuberculosis pulmonar en Holanda y cuya concordancia ha sido comprobada por Shimao y cols.<sup>187,199</sup>. Su examen permite formarnos una idea bastante aproximada de cómo pueden obtenerse modelos semejantes adecuados para otras situaciones epidemiológicas.

### El impacto epidemiológico de la quimioterapia sobre la tuberculosis

La tuberculosis ha llegado a ser no sólo la más curable, sino también una de las infecciones más prevenibles desde la introducción de las drogas antituberculosas. La quimioterapia no sólo cura, sino que disminuye rápida-

mente la transmisión de la infección y su empleo profiláctico previene el desarrollo de la enfermedad en los infectados<sup>200</sup>. Su impacto obedece a su actuación:

A) *Sobre la enfermedad*: Una quimioterapia aún incorrecta modifica radicalmente el destino del tuberculoso, que pocas veces fallece por su tuberculosis, sin embargo, no evita la recidiva y en el aspecto epidemiológico aumenta las posibilidades de cronicidad según demuestra la tabla X que resume el promedio de diversas publicaciones.

El examen del mismo permite concluir que con total independencia de la situación económico-social del país, la quimioterapia de masas fracasa en su objetivo epidemiológico de reducir los focos de transmisión, por cuanto persisten bacilíferos el 25 % de los tratados. Aunque se desconoce con precisión la infectividad de estos bacilíferos crónicos, su elevada supervivencia plantea el urgente problema de dilucidar exactamente su potencial de transmisión.

El aumento del número de recidivas observado en la tabla X obedece a que sin quimioterapia sólo los enfermos con elevada resistencia natural llegaban a convertir el esputo<sup>46</sup>, mientras que la quimioterapia logra la recuperación de enfermos con baja resistencia natural, que con frecuencia recidivaron durante las primeras etapas de la quimioterapia por no resultar suficientemente correcta. El objetivo definitivo sobre la enfermedad depende por lo tanto de la administración de una adecuada quimioterapia individualizada y dirigida a alcanzar el ideal de un 100 % de curaciones definitivas, sin riesgo de cronicidad ni recidivas que impidan su efecto epidemiológico sobre las fuentes de infección.

B) *Sobre la infección*: El verdadero impacto epidemiológico de la quimioterapia se ejerce sobre la infección, puesto que incluso una quimioterapia incorrecta reduce o extingue el riesgo de transmisión de la infección en el corto espacio de 15 días.

La quimioterapia acelera extraordinariamente la extinción de la infección; mientras que sin ella el declive de autoeliminación natural del RAI es del 4-5 %, la quimioterapia logra aumentarlo de 2 a 4 veces alcanzado porcentajes del 10-20 %<sup>127</sup>.

El éxito más espectacular se alcanzó en los esquimales con un 20 % de disminución, pasando entre 1955 a 1970 desde un RAI del 25 % a 0,10 % o sea que en 15 años la quimioterapia logra lo que había costado 100 años exactos en Europa y Norteamérica.

Debe tenerse en cuenta que esta influencia viene condicionado a unas determinadas circunstancias, por lo que cabe establecer diferentes *modelos de impactos de la quimioterapia*, expuestos en la tabla XI de cuyos exámenes se pueden deducir las siguientes conclusiones:

— Que la mejor quimioterapia no mejora sustancialmente el reservorio de infección, si no va acompañada de un elevado porcentaje de diagnósticos precoces (investigación de fuentes).

— Que aun con una quimioterapia inicial óptima no se logra una gran reducción del contagio si no se mantiene el tiempo suficiente que evite la recidiva y cronicidad.

— Que el modelo español pone de relieve el grave problema que en nuestra comunidad provoca la incorrecta quimioterapia, debido no solamente a un planteamiento inadecuado del tipo de la misma, sino muy especialmente a su insuficiente duración.

### Resumen

Aunque la tuberculosis es una enfermedad antigua, se acepta que la revolución industrial es la causa de una exacerbación epidémica, debido a las condiciones socioeconómicas por ella creadas (hacinamiento, falta de higiene, que influyen tanto de forma directa, facilitando los contagios en cadena, como indirecta al disminuir la resistencia del organismo frente al germen. Sin embargo, se ha supervalorado la influencia de los factores sociales, y la moderna quimioterapia ha demostrado la falsedad del predominio de aquéllos sobre los estrictamente médicos.

Clásicamente se pensaba que la infección primaria confería una inmunidad suficiente para prevenir nuevas infecciones, pero modernos estudios han demostrado que los individuos con reacción positiva a la tuberculina presentan un riesgo de tres a cinco veces mayor de desarrollar tuberculosis activa.

Sannarelli por un lado y Lange y Lydtin por otro expusieron sendas teorías, según las cuales la tuberculosis era inextirpable de la sociedad. Los modernos métodos de lucha antituberculosa han puesto de manifiesto lo errado de aquellas teorías. Actualmente se considera posible no sólo erradicar la enfermedad, sino extirpar la infección. Todo esto se concretaría en cuatro fases: superación, control, eliminación y erradicación verdadera.



Igualmente erróneo es el concepto de que la primoinfección en el adulto es de mayor gravedad que en la infancia. Actualmente, en los países desarrollados, aun en aquellos con baja endemia, la infección se produce en una mayor proporción en adultos que en niños, pero sin diferencias en cuanto a la gravedad.

Finalmente se comenta el tema de la reinfección como factor de tisiogénesis y su importancia práctica a la hora de programar la lucha antituberculosa.

### Summary

#### CURRENT STATE OF TUBERCULOSIS. II. ORGANIZATION OF A PROGRAM TO FIGHT AGAINST TUBERCULOSIS.

Although tuberculosis is an ancient disease, it is accepted that the industrial revolution was the cause of

an epidemic exacerbation due to the socio-economic conditions said revolution created (crowding, lack of hygiene). These conditions influenced both directly, facilitating chain contagion, and indirectly by decreasing the resistance of the organism to the germ. However, the influence of social factors have been overevaluated, and modern chemotherapy has demonstrated the falsity of the predominance of social factors over strictly medical factors.

Classically, it was thought that the primary infection conferred sufficient immunity to prevent new infections, but modern studies have shown that individuals with a positive reaction to tuberculin present a risk, three to five times greater, of developing active tuberculosis.

Sannarelli, on the one hand, and Lange and Lydtin on the other, presented noteworthy theories,

according to which tuberculosis could not be eradicated from society. Modern methods for fighting against tuberculosis, however, have shown the errors of these theories. Currently it is thought that it is possible not only to eradicate the disease, but also to eliminate the infection. This would be carried out in four phases: surmount, control, elimination and true eradication.

The concept that the first infection in adulthood is of greater severity than in infancy is also wrong. Currently, in developed countries, even those with low endemia, the infection is produced, in greater proportion, in adults than in children, but with no differences with respect to severity.

Finally the authors comment on the topic of reinfection as a factor of pthisiogenesis and its practical importance for programming the fight against tuberculosis.

### BIBLIOGRAFIA

1. WOLFF, G.: Tuberculosis mortality and industrialization: With special reference to the United States. *Am. Rev. Tuberc.*, 42: 214, 1940.
2. RICH, A.: Patogenia de la tuberculosis: Imp. Ferrari Hnos. Buenos Aires, pág. 767, 1946.
3. GRIGG, E. R. N.: The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiological history of the disease in the USA. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 78: 151, 1958.
4. FROST, W. H.: How much control of tuberculosis? *Am. J. Publ. Hlth.*, 27: 759, 1937.
5. STYBLO, K.: Avances recientes en la investigación epidemiológica de la tuberculosis. *Enf. Tórax*, 26: 179, 1977.
6. Editorial: Tuberculosis and diseases of the chest. Fifty years on 1906-1956: Then and now. *Brit. J. Tuberc.*, 50: 3, 1956.
7. CLARKE, B. R.: Causes and prevention of tuberculosis. E.S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London, 1952.
8. DUBOS, R.: Biologic and epidemiologic aspects of tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 68: 1, 1953.
9. GEISSLER: Die Wandlung der sozialen Komponente der Tuberkulosesterblichkeit. *Ztschr. Tuberk.*, 67: 143, 1930.
10. British Medical Research Council: A national tuberculin survey 1949-1950. *Lancet*, 1: 775, 1952.
11. DROLET, G. J. y LOWELL, A. M.: Where to tuberculosis? The first seven years of the antimicrobial era 1947-1953. *Am. Rev. Tuberc.*, 72: 419, 1955.
12. FABIO, U. y CREMONINI, G.: L'indice tubercolonico in un campione della popolazione scolastica Modenese. *Lotta contro tuberc.*, 11: 1304, 1961.
13. FOVINO, G. N. y POGGIOPOLLINI, M.: La tubercolizzazione e la morbosità tubercolare dalla nascita a 20 anni in provincia di Venezia. *Lotta contro tuberc.*, 38: 452, 1968.
14. MARCH, P. de: La transmisión del bacilo tuberculoso en la población española. Paradójicos resultados de la Campaña de Erradicación. *Ann. Med. Cir.*, 4: 255, 1974.
15. NEUMANN, G.: Zur Epidemiologie der Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen: *Beitr. Klin. Tuberk.*, 137: 30, 1968.

16. ZEIDBERG, L. D.: The Williamson County tuberculosis study: a twenty-four year epidemiologic study. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 87: 88, 1963.
17. CHAMPMAN, J. S. y DIERLY, M. D.: Social and other factors in intrafamilial transmission of tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 90: 48, 1964.
18. REICHMAN, L. B., BAINES, P. y O'DAY, R.: Factors influencing prevalence of tuberculous infection in New York: *Am. Rev. Resp. Dis.*, 113: 53, 1976.
19. REICHMAN, L. B. y O'DAY, R.: Tuberculous infection in a large urban population. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 117: 705, 1978.
20. MARCH, P. de: El valor del reposo y régimen sanatorial como coadyuvante de los tratamientos quimioantibióticos. *Enf. Tórax*, 8: 57, 1959.
21. MARCH, P. de: Terapéutica moderna de la tuberculosis. Monografía, pág. 21, 1968.
22. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 21: 51, 1959.
23. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis in a concurrent comparison of home and sanatorium treatment for one year with isoniazid and PAS. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 34: 533, 1966.
24. East African/British Medical Research Council: Isoniazid with thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. Second Investigation. *Tubercle*, 44: 301, 1976.
25. TULI, S. M., SRIVASTAVA, T. P., VARMA, B. P. y SINHA, G. P.: Tuberculosis of the spine. *Orthop. Scand.*, 38: 445, 1967.
26. TULI, S. M.: Results of treatment of spinal tuberculosis by middle path regimen. *J. Bone Joint Surg.*, 57: 13, 1975.
27. British Medical Research Council: A controlled trial of anterior spinal fusion and debridement in the surgical management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy: A study in Hong Kong. *Brit. J. Surg.*, 61: 853, 1974.
28. British Medical Research Council: A five-year assessment of controlled trials of inpatient and outpatient treatment and of plaster Paris jackets for tuberculosis of the spine in children on standard chemotherapy. *Studies in Masan and Pusan, Korea. J. Bone Joint Surg.*, 58B: 399, 1976.
29. British Medical Research Council: A controlled trial of anterior spinal fusion and debridement in the surgical management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy: A study in two centres in South Africa. Seven Report. *Tubercle*, 59: 79, 1978.
30. GRZYBOWSKI, S.: La tuberculose chez les esquimaux. *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 51: 191, 1976.
31. ANDERSON, G. W.: Epidemiology of tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 67: 123, 1953.
32. ZIERSKI, M.: Ursachen der Misserfolge der Chemotherapie. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 138: 41, 1968.
33. SBARBARO, J. A.: Tuberculosis The new challenge to the practicing clinician. *Chest.*, 68: 436, 1975.
34. COMSTOCK, G. W.: Frost revisited: The modern epidemiology of tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.*, 101: 363, 1975.
35. BADGER, T. L. y AYVEZIAN, L. F.: Tuberculosis in nurses, clinical observations. *Am. Rev. Tuberc.*, 60: 305, 1949.
36. HEIMBECK, J.: Rapport existant entre l'infection et les maladies tuberculeuses. *Rev. Tuberc.*, 15: 197, 1951.
37. KARNS, J. R.: Tuberculosis in medical students at the University of Maryland. *Am. Rev. Tuberc.*, 79: 746, 1959.
38. MYERS, J. A., BEARMEN, J. E. y BOTKINS, A. C.: IX. Prognosis among students with tuberculin reaction conversion before, during and after medical school. *Dis. Chest.*, 50: 120, 1966.
39. MYERS, J. A.: X. Prognosis among students with tuberculin reaction conversion before, during and after school of nursing. *Dis. Chest.*, 53: 687, 1968.
40. ROEGEL, E., PAULI, G., BESSOT, J. CL., BOHMER, CH., RAZAKASOA, A., ROESLIN, N., MESLE, E., METZ, G. y OUDET, P.: Lutte antituberculeuse en milieu étudiant. Declin de l'endémie et perspectives d'avenir. *Rev. Fran. Mal. Resp.*, 4: 327, 1976.
41. CHADWICK, H. D. y ZACKS, D.: The incidence of tuberculosis infection in school children. *Tubercle*, 12: 111, 1930.

42. CH'U, P. T. Y., MYERS, J. A. y STEWART, C. A.: The fate of children with primary tuberculosis. *J. Am. Med. Ass.*, 112: 1306, 1939.
43. ANDVOORD, K. F.: Der Verlauf der Tuberkulose durch Generationen. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 75: 552, 1930.
44. FROST, W. H.: The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *Am. J. Hyg.*, 30: 91, 1939.
45. PALMER, C. E., JABLON, S. y EDWARDS, PH. Q.: Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin and boy build. *Am. Rev. Tuberc.*, 76: 517, 1957.
46. PALMER, C. E. y FEREBEE, S. H.: The epidemiologie bonus. *Editorial Am. Rev. Resp. Dis.*, 91: 104, 1965.
47. MILLER, F. J. A.: The turning point. *Dis Chest.*, 25: 459, 1954.
48. STITT, P. G.: The rationale of emphasis on tuberculin testing in a tuberculosis control program. *Dis. Chest.*, 26: 538, 1954.
49. SMITH, D. T.: The elimination of tuberculosis from the Midwestern States in the next fifty years. *Dis. Chest.*, 26: 615, 1954.
50. MILLER, F. J. W.: Prevención y tratamiento de la tuberculosis en la infancia. *Ed. Esp. Practitioner*, 7: 60, 1970.
51. STEAD, W. W.: Le concept unitaire de la tuberculose chez l'homme. *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 49: 344, 1974.
52. FREOUR, P., DUHAMEL, J., SERISE, M., COUDRAY, B. y CASSAIGNE, P.: Le risque tuberculeux chez l'adolescent et le jeune adulte. Etude critique de la valeur protective de l'allergie spontanée. *Rev. Tuberc.*, 24: 678, 1960.
53. TOPLEY, J. y WILSON.: The principles of Bacteriology and Immunity. Tesis Doctoral. London, 1931.
54. FLATZEK-HOFBAUER, A.: Kommen und Gehen der Tuberkulose. Eine epidemiologische Studie. C. Kabitzsch, pag. 48. Leipzig, 1931.
55. PAYNE, A. M. M.: Basic concepts of eradication. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 88: 449, 1963.
56. MYERS, J. A.: Eighty years after the first glimpse of the tubercle bacillus. *Dis. Chest.*, 51: 500, 1967.
57. DORMER, B. A.: Tuberculosis in South Africa. *Brit. J. Tuberc.*, 50: 52, 1956.
58. MYERS, J. A., BEARMAN, J. E. y DIXON, H. G.: The natural history of tuberculosis in the human body. V. Prognosis among tuberculin-reactor children from birth to five years of age. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 87: 354, 1963.
59. MYERS, J. A., BEARMAN, J. E. y DIXON, H. G.: VI. Prognosis among tuberculin reactor children of six to twelve years. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 90: 359, 1964.
60. MYERS, J. A., BEARMAN, J. E. y DIXON, H. G.: VIII. Prognosis among tuberculin reactor girls and boys of thirteen to seventeen years. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 91: 896, 1965.
61. MYERS, J. A.: The natural history of tuberculosis in the human body. Forty-five years of observation. *J. Amer. Med. Ass.*, 194: 1086, 1965.
62. MYERS, J. A.: II. Longitudinal observations imperative. *Editorial Am. Rev. Resp. Dis.*, 80: 100, 1959.
63. American Thoracic Society: Preventive treatment in tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 91: 297, 1965.
64. American Thoracic Society: Preventive therapy of tuberculous infection. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 110: 371, 1974.
65. COMSTOCK, G. W., LIVESAY, V. T. y WOOLPERT, S. F.: The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am. J. Epidemiol.*, 99: 131, 1974.
66. SACHS, J. M. y MILLER, CH. H.: Tuberculin skin-testing conversion in Viet-Nam. *Ann. Intern. Med.*, 73: 767, 1970.
67. COMSTOCK, G. W., EDWARDS, L. B. y LIVESAY, V. T.: Tuberculosis morbidity in the USA Navy. Its distribution and decline. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 110: 572, 1974.
68. British Medical Research Council.: BCG and Vole bacillus in the prevention of tuberculosis in adolescents. *Brit. Med. J.*, 1: 413, 1956; Second Report, 2, 379, 1959; Thirth Report, 1, 973, 1963 y Fourth Report. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 46: 371, 1972.
69. British Medical Research Council.: BCG and Vole bacillus in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 51: 473, 1974.
70. SUTHERLAND, I.: Comunicación personal a Barnet, G. D. y Styblo, K., 1977.
71. BARNET, G. D. y STYBLO, K.: Aspects bacteriologiques et radiologiques de la tuberculose succedant a una primo-infection contractée pendant ou après l'adolescence. *Bull. Un. Inter. Tuberc.*, 52: 5, 1977.
72. STEAD, W. W., SCHLUETER, D. P., KERBY, G. R. y JORDAHL, C. W.: Primary tuberculosis among adults: Clinical spectrum, difficulty in recognition and role in pathogenesis of chronic tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 98: 128, 1968.
73. SEIX, T. y MARCH, P. de: Estudio de la infección tuberculosa en Barcelona. Sus relaciones con el índice de mortalidad. *Enf. Tórax*, 13: 3, 1955.
74. MARCH, P. de: La repercusión de los modernos tratamientos médicos y quirúrgicos en el funcionamiento de los Sanatorios y Dispensarios de la lucha antituberculosa. *Enf. Tórax*, 7: 67, 1958.
75. MARCH, P. de: Epidemiología contemporánea de la tuberculosis. *Enf. Tórax*, 15: 907, 1966.
76. CANETTI, G., SUTHERLAND, I. y SVANOVA, E.: Réactivation endogène et reinfection exogène. Leur importante relative dans l'écllosion de la tuberculose non primaire. *Bull. Un. Inter. Tuberc.*, 47: 122, 1972.
77. LANGE, B. y LYDTIN: Experimentelle Untersuchungen. *Zbl. Hyg.*, 110: 209, 1929.
78. SCHWARTZ, PH.: Empfindlichkeit und Schwindsucht.: J. Ambrosius Barth. Leipzig, 1935.
79. ICKERT, F.: El reinfecto exógeno y la superinfección en tuberculosis. *Ed. Morata*, Madrid, 1942.
80. OSATO, S., TSUKAWARA, H. y ISAWA, Y.: On the problems of reinfection of tuberculosis: The use of streptomycin-resistant tubercle bacilli as labelled cells for reinoculation experimental. *Am. Rev. Tuberc.*, 74: 258, 1956.
81. DORNEDDEN y POHLEN, K.: En Ickert, F. Tabla 1, pag. 13, 1942.
82. Prophit Tuberculosis Survey 1935-1944. Tuberculosis in young adults. London, 1948.
83. SHAW, J. B. y WYNN-WILLIAMS, N.: Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am. Rev. Tuberc.*, 69: 724, 1954.
84. HERTZBERG, G.: The infectiousness of human tuberculosis. An epidemiological investigation. *Acta Tuberc. Scand.*, Supple. 1957.
85. LOUDON, R. G., WILLIAMSON, J. y JOHNSON, J. M.: An analysis of 3.485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Amer. Rev. Tuberc.*, 77: 623, 1958.
86. VAN ZWANENBERG, D. F.: The influence of the number of bacilli on the development of tuberculous diseases in children. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 82: 31, 1960.
87. GEIGER, F. L. y KUEMMERER, J. M.: Tuberculosis casefinding among contacts in seven South Carolina counties. *Publ. Hlth. Rep.*, 78: 663, 1963.
88. GRZYBOWSKI, S. y ALLEN, E. A.: The challenge of tuberculosis in decline. A study on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 90: 707, 1964.
89. GRZYBOWSKI, S., FISHAUT, H., ROWE, J. y BROWN, A.: Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities followed by the chest clinic service. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 104: 605, 1971.
90. GRZYBOWSKI, S., BARNETT, G. D. y STYBLO, K.: Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 50, 90, 1975.
91. NEUMANN, G.: Epidemiología de la tuberculosis. *Med. Klin.*, 113: 1972. *Ed. Esp.*
92. NEUMANN, G.: Le risque chez les sujets en contact avec les tuberculeux. *Bull. Un. Inter. Tuberc.*, 59: 334, 1974.
93. VAN GEUNS, H. A., MEIJER, J. y STYBLO, K.: Resultats de l'examen des sujets en contact avec des malades tuberculeux a Rotterdam 1967-1969. *Bull. Un. Inter. Tuberc.*, 50: 105, 1975.
94. British Thoracic Association: A study of a standardised contact procedure in tuberculosis. *Tubercle*, 59: 245, 1978.
95. ROMEYN, J. A.: Exogenous reinfection in tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 101: 923, 1970.
96. LANGE, B.: Perlsuchtbazillen als Erreger der Lungenschwindsucht. *Dtsch. Med. Wschr.*, 63: 1465, 1937.
97. RALEIGH, J. W. y WICHELHAUSEN, T. A.: Evidence for infection by two distinct strains of Mycobacterium tuberculosis in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 112: 497, 1975.
98. MANKIEWICZ, E. y LIIVAK, M.: Phage types of Mycobacterium tuberculosis in cultured isolated from Eskimo patients. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111: 307, 1975.
99. TOMPSON, B. C.: Pulmonary tuberculosis develop in persons observed from childhood. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 75: 885, 1957.
100. SUTHERLAND, I.: Recent studies in the epidemiology of tuberculosis based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv. Tuberc. Res.*, 19: 1, 1976.
101. GRZYBOWSKI, S., STYBLO, K. y DORKEN, E.: Tuberculosis in Eskimos. *Tubercle*, 59, Supp. S, 1976.
102. British Thoracic and Tuberculosis Association: Chemoprophylaxis against tuberculosis in Britain. *Tubercle*, 54: 309, 1973.
103. FORBES, G. I.: 24. Conf. Inter. Un. Ag. Tuberc., Bruxelles, 1978, pag. 65.
104. DANISH TUBERCULOSIS INDEX HORWITZ, O., WILBECK, E. y ERICKSON, P. A.: Epidemiological basis of tuberculosis eradication 10. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low prevalence area. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 41: 95, 1969.
105. COMSTOCK, G. W. y FEREBEE, S. H.: How much isoniazid is needed for prophylaxis? *Am. Rev. Resp. Dis.*, 101: 780, 1970.
106. CHIBA, Y.: Signification de la réactivation endogène. Observation pendant 30 ans des sujets ayant viré leur test tuberculique. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 49: 347, 1974.
107. CHIBA, Y. y KURIHARA, T.: Development of pulmonary tuberculosis with special reference to time interval after tuberculin conversion. 24. Conf. Intern. Un. Ag. Tuberc., pag. 55 Bruxelles, 1978.
108. COMSTOCK, G. W. y EDWARDS PH. Q.: The competing risk of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Editorial Am. Rev. Resp. Dis.*, 111: 573, 1975.
109. STEAD, W. E.: Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man. Recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Am. Rev. Resp. Dis.*, 95: 729, 1967.
110. BORNGRAEBER, W.: Tierexperimentelle untersuchungen zur aktivierbarkeit bestehender Tuberkulose herde durch tuberkulin und durch erneutes anbot von tuberkulosebakterien. *Praxis Pneumol.*, 28: 241, 1974.
111. STYBLO, K. y SUTHERLAND, L.: Indices epidemiologiques en vue de la planification de la surveillance et de l'évaluation des programmes antituberculeux. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 49: 74, 1974.
112. British Thoracic and Tuberculosis Association: A survey of tuberculosis mortality in England and Wales in 1968. *Tubercle*, 52: 1, 1971.
113. ENARSON, D. A., GRZYBOWSKI, S. y

DORKEN, E.: Failure of diagnosis as factor in tuberculosis mortality. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 117: 420, 1978.

114. SCHENK, K. E.: Über die Häufigkeit des Tuberkulose nach autopsischen untersuchungen. *Med. Welt.*, 21: 50, 1970.

115. MÄKELÄ, V., ALA KULJU, K., HOLST, J. y SILJANDER, T.: Tuberculosis-diagnosed and undiagnosed- as a cause of death autopsy observations. *Scand. J. Resp. Dis.*, 52: 13, 1971.

116. LAVELEE, G., RICHARD, J. y ZEIN, Y.: La situation actuelle de la mortalité par tuberculose en France. *Rev. Fran. Mal. Resp.*, 6: 419, 1978.

117. KARAVAEV, M. P.: Causes of death among patients with pulmonary tuberculosis according to post-mortem findings. *Excerpta Chest Dis.*, 33: 2638, 1978.

118. LINELL, F. G. y OSTBERG, G.: Tuberculosis in an autopsy material with special reference to cases not discovered until necropsy. *Scand. J. Resp. Dis.*, 47: 200, 1966.

119. BRIGHTMAN, I. J. y KATZ, J.: Significance of active tuberculosis initially reported after death. *Excerpta Chest Dis.*, 19: 2310, 1966.

120. ARENS, F. J.: Die Tuberkulose im Spiegel der Todesursachendokumentation. *Praxis Pneumol.*, 28: 108, 1974.

121. FARER, L., LOWELL, A. y JEWELL, S.: Extrapulmonary tuberculosis in USA 1975-1977. 24. Conf. Un. Intern. Un. Ag. Tuberc., Bruxelles, 1978.

122. TRAUGER, D. A.: A model for epidemiology of tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 90: 582, 1964.

123. TUBERCULOSIS SURVEILLANCE RESEARCH UNIT. STYBLO, K., MEIJER, J. y SUTHERLAND, L.: The transmission of tubercle bacilli. Its trend in a human population. *Bull. Intern. Un. Tuberc.*, 42: 5, 1969.

124. TUBERCULOSIS SURVEILLANCE RESEARCH UNIT: Annual risk of tuberculous infection in 14 countries derived from the results of tuberculin surveys. *Bull. Intern. Un. Tuberc.*, 45: 1, 1971.

125. NEUMANN, G.: Die epidemiologische Bedeutung von Tuberkulinprüfungen. *Praxis Pneumol.*, 25: 378, 1971.

126. BLEIKER, M. A.: Tendances épidémiologiques dans les pays à faible endémicité. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 49: 140, 1974.

127. STYBLO, K.: La tuberculose en los países en vías de desarrollo en comparación con Europa. *Münch Med. Wschr.* Ed. Esp. 119: 569, 1977.

128. STYBLO, K. y MEIJER, J.: Recent advances in tuberculosis epidemiology with regard to formulation or re-adjustment control programmes. *Bull. Intern. Un. Tuberc.*, 53: 283, 1978.

129. SUTHERLAND, I. y FAYERS, P. M.: The association of the risk of tuberculous infection with age. *Bull. Intern. Un. Tuberc.*, 50: 70, 1975.

130. NARAIN, R., NAIR, S. S., CHANDRASEKHAR, P. y RAMAMATHA RAO, G.: Problems connected with estimating the incidence of tuberculosis infection. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 34: 605, 1966.

131. WAALER, H., GALTUNG, O. y MORDAL, K.: Le risque d'infection en Norvege. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 50: 5, 1975.

132. HOLM, J.: Dis heutige Tuberkulosesituation in der Welt. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 121: 3, 1959.

133. KREIS, B.: Citado por Rouillon, A y cols., 1976.

134. NARAIN, R., SUBBA RAO, M. S. y CHANDRASEKHAR, P.: Microscopy positive and microscopy negative cases of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 103: 761, 1971.

135. NARAIN, R.: Transmission de la tuberculose. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 52: 89, 1977.

136. ROSE, C. E., ZERBE, G. O., LANTZ, S. O. y BAILEY, W. C.: Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 119: 603, 1979.

137. SULTAN, L., NYKA, W., MILLS, C.,

O'GRADY, F., WELLS, W. y RILEY, R. L.: Tuberculosis disseminators. A study of the variability of aerial infectivity of tuberculous patients. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 82: 358, 1960.

138. CHAPMAN, J. S.: The adequacy of present criteria of non-infectiousness measured by tuberculin conversion in the offspring of adults. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 83: 436, 1961.

139. YAGER, H. Jr., LAY, J., SMITH, L. R. y LE MAISTRE, C. A.: quantitative studies of Mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 95: 998, 1967.

140. American Thoracic Society: Bacteriologic standards for discharge of patients. A statement by the Committee on Bacteriologic standards for the discharge of patients. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 102: 470, 1970.

141. BROOKS, S. M., LASSITER, N. L. y YOUNG, E. C.: A pilot study concerning the infection risk of sputum positive patients on chemotherapy. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 108: 799, 1973.

142. LEFF, A., HANSEN, R. E., ROWLAND, J. y KRIEGER, J.: Out-patients treatment of advanced pulmonary tuberculosis without initial hospitalization. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109: 697, 1974.

143. GUNNELS, J. J., BATES, J. H. y SWINDOLL, H.: Infectiousness of culture-positive patients on chemotherapy. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 105: 989, 1972.

144. GUNNELS, J. J., BATES, J. H. y SWINDOLL, H.: Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109: 323, 1974.

145. RILEY, R. L. y MOODIE, A. S.: The effect of ambulatory versus home treatment of tuberculosis on patients and their contacts. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109: 697, 1974.

146. RILEY, R. L. y MOODIE, A. S.: Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis in inner city homes. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 110: 810, 1974.

147. BIERSCHENK, H.: Die epidemiologische Bedeutung des INH-Resistenz bei Offentuberkulosen. *Ztschr. Tuberk.*, 111: 159, 1958.

148. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculosis patients in South India and influence of segregation of the patients on the early attack rate. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 23: 463, 1960.

149. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: Influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 2-years period in close family contacts in South India. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 24: 129, 1961.

150. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: Prevalence and early attacks rate of tuberculosis among close family contacts of tuberculous patients in South India under domiciliary treatment with isoniazid plus PAS or isoniazid alone. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 25: 361, 1961.

151. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a five year period in close family contacts. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 34: 517, 1966.

152. Tuberculosis Chemotherapy Center, Madras: Attack rate of tuberculosis in a 5-year period among close family contacts of tuberculosis patients under domiciliary treatment. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 42: 337, 1970.

153. SHERMAN, A. SH.: Incidence of tuberculosis among contacts of tuberculous patients from whom drug-resistant Mycobacteria tuberculosis were isolated 1964. *Excerpta Chest Dis.*, 17: 970, 1964.

154. MURATA, A.: Virulence of isoniazid-resistant tubercle bacilli in the human body. Infectiousness of isoniazid-resistant tubercle bacilli. *Excerpta Chest Dis.*, 21: 2415, 1968.

155. ZAKI, M. H., LYONS, H. A. y ROBINS, A. B.: Tuberculin sensitivity of contacts of

tuberculous patients in New York City. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109: 697, 1974.

156. STEFANESCU, I.: Chemotherapy of the source and the risk of infection and diseases among home contacts. *Excerpta Chest Dis.*, 32: 2673, 1977.

157. SIMINEL, M., BUNGETZIANU, GH. y ANASTASATU, C.: Le risque d'infection et de maladie chez les contacts des foyers éliminateurs de Mycobacterium tuberculosis résistants et sensibles aux tuberculostatiques classiques. 24. Conf. Un. Intern. Tuberc., Bruselas, 1978.

158. ROSS, J. D. y HORNE, N. W.: Modern drug treatment in tuberculosis Fifth. Ed. The Chest, Heart and Stroke Ass. Londres, 1976.

159. GRZYBOWSKI, S. y ENARSON, D.: El destino de los casos de tuberculosis pulmonar sometidos a diferentes formas de tratamiento. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 53: 66, 1978.

160. American Thoracic Society: Guidelines for investigation and management of tuberculosis contacts. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 114: 459, 1976.

161. WELLS, W. F.: Airbone contagion and air hygiene. Harvard University Press. Cambridge, 1955.

161. WELLS, W. F.: Airbone contagion and air hygiene. Harvard University Press. Cambridge, 1955.

162. RILEY, R. L., WELLS, W. F., MILLS, C. C., NYKA, W. y McLEAN, R. L.: Air hygiene in tuberculosis: Quantitative studies of infectivity and control in a pilot ward. *Am. Rev. Tuberc.*, 75: 420, 1957.

163. RILEY, R. L.: Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 76: 931, 1957.

164. RILEY, R. L., MILLS, C. C., O'GRADY, F., SULTAN, L. V., WITTSTADT, F. y SHIVPURI, D. N.: Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 85: 511, 1962.

165. LOUDON, R. G. y ROBERTS, R. M.: Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am. Rev. Resp.*, 95: 435, 1967.

166. LOUDON, R. G. y ROBERTS, R. M.: Singing and the dissemination of tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 98: 297, 1969.

167. STYBLO, K.: Epidemiología de la tuberculosis. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 53: 145, 1978.

168. VAN GEUNS, H. A., MEIJER, J. y STYBLO, K.: Le rendement de la pratique des tests tuberculiques de masse chez les enfants et les adolescents non vaccinés. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 50: 77, 1975.

169. LOTTE, A., PERDRIZET, S. y HATTON, F.: Epidémiologie de la tuberculose et de faillances de la lutte antituberculeuse chez l'enfant. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 44, 1971, Spp.

170. American Thoracic Society: Preventive treatment of tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 104: 460, 1971.

171. JOHNSTON, R. F. y WILDRICK, H. K.: The impact of chemotherapy on the care of patients with tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109: 636, 1974.

172. FEIMAN, L. y MARTISCHNIG: The decline and fall of the chest clinic. *Tubercle*, 54: 77, 1973.

173. ROUILLO, A., PERDRIZET, S. y PARRROT, R.: La transmission du bacille tuberculeux. *Rev. Fran. Mal. Resp.*, 4: 241, 1976.

174. HOUK, V. H., KENT, D. C., BARKER, J. H., SORENSEN, K. y HANZEL, C. G.: The Byrd study, and analysis of a microoutbreak of tuberculosis in a closed environment. *Arch. Env. Hlth.*, 16: 26, 1968.

175. DANISH TUBERCULOSIS INDEX. GROTH PETERSEN, E., KNUDSEN, J. y WILBECK, E.: Epidemiological basis of tuberculosis eradication in an advanced country. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 21: 5, 1959.

176. STYBLO, K., DANKOVA, D., DRAPELA, J., GALLIOVA, J., JEREK, Z., KRIVANEK, J., KUBIK, A., LANGEROVA, M. y RADKOVSKY, J.: Epidemiological and clinical study in the district of Kolin Czechoslovakia. Re-



port for the first 4 years of the study (1961-1964). *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 37: 819, 1967.

177. FEREBEE, S. H. y MOUNT: Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 85: 490, 1962.

178. SUTHERLAND, I.; SVANDOVA, E. y RADHAKRISHNA, S.: Models bases sur des hypotheses alternatives pour l'etude de l'apparition de la maladie tuberculeuse a la suite de l'infection par le bacille tuberculeux. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 51: 179, 1976.

179. STEAD, W. W.: Tuberculosis: En Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. I. Win-trobe, p. 858, Mc Graw-Hill. Nueva York, 1974.

180. EDWARDS, PH. Q.: Screening for tuberculosis. *Chest*, 68: 451, 1975, Supp.

181. NAKIELNA, I. M., CRAGG, R. y GRZYBOWSKI, S.: Lifelong follow-up of inactive tuberculosis: its value and limitations. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 112: 765, 1975.

182. NISSEN-MEYER, S.: Statistical investigations of the relationship of tuberculosis morbidity and mortality to infection. *Acta Tuberc. Scand. Supp.*, 1949.

183. SUTHERLAND, I.: The evolution of clinical tuberculosis in adolescents among 35,000 unvaccinated participants in the Medical Research Council Tuberculosis Vaccines Trial. *Tubercle*, 47: 308, 1966.

184. WAALER, H.: Comunicación personal a Rouillon, A. y cols. 1976.

185. MOUNT, F. W. y FEREBEE, S. H.: Preventive effects of isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis in children. *New Engl. J. Med.*, 265: 713, 1961.

186. STEAD, W. W.: The pathogenesis of pulmonary tuberculosis among older persons. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 91: 811, 1965.

187. SHIMAO, T., SHIOZAWA, K. y MORI, T.: Phtisiohenese de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 49: 357, 1974.

188. Union Internationale contre la tuberculose: Enquête de l'UICIT sur la durée du traitement prophylactique des sujets porteurs de lésions fibreuses. Premiers resultats. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 49: 301, 1974.

189. Union Internationale contre la tuberculose: L'essai controle de l'UICIT sur le traitement preventif par l'isoniazide chez les sujets presentant des lésiones fibreuses du poumon. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 51: 203, 1976.

190. MATHEWS, R. J.: Tuberculosis and tuberculosis in children urban conditions with special reference to «contacts». *Tubercle*, 12: 193, 1931.

191. SIMON, G. y REDEKER, F.: Manual práctico de tuberculosis infantil. 2.<sup>a</sup> Ed. pag. 101. Ed. Morata, Madrid, 1942.

192. STEAD, W. W.: Goal and productivity of tuberculosis screening. *Chest*, 68: 446, 1975, Supp.

193. GRZYBOWSKI, S. y MARR, W. B.: The unchanging pattern of pulmonary tuberculosis. *Can. Med. Ass. J.*, 89: 737, 1963.

194. COMSTOCK, G. W. y PALMER, C. E.: Long-term results of BCG vaccination in the Southern United States. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 93: 171, 1966.

195. HINMAN, A. R., JUDD, J. M., KOLNIK, J. P. y DAITCH, P. B.: Changing risk in tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.*, 103: 486, 1976.

196. NEUMANN, G.: Die Disposition zur Tuberkulose. *Praxis Pneumol.*, 19: 1, 1965.

197. TATCHELL, J.: Inheritance of susceptibility to tuberculosis in human population. *Med. J. Austr.*, 2: 1049, 1969.

198. MEVE, E. B.: Primary tuberculous infection in young adults. *Probl. Tuberc.*, 37: 6, 1959.

199. SHIMAO, T., MORI, T. y AOKI, M.: Les grupes a haut risque de tuberculose. Incidence de la tuberculose enregistrée durant une periode d'observation de cinq années parmi une population echantillon de l'enquête de 1968 sur la prevalence de la tuberculosis. *Bull. Un. Intern. Tuberc.*, 51: 367, 1976.

200. American Thoracic Society: Toward eradication. A contemporary tuberculosis control strategy. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 118: 641, 1978.