

Factores asociados a la infección tuberculosa latente en los contactos de pacientes afectados

Miquel Alseda / Pere Godoy

Sección de Epidemiología. Delegación Territorial del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de Lleida. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.

Correspondencia: Miquel Alseda Graells. Camp de Mart, 39, 3.º 2ª. 25004 Lleida. España.
Correo electrónico: miquel.alseda@cirurgia.udl.es

Recibido: 22 de mayo de 2003.
Aceptado: 22 de octubre de 2003.

(Factors associated with latent tuberculosis infection in the contacts of tuberculosis patients)

Resumen

Fundamento: Una vez obtenidas unas cifras aceptables en la identificación y el tratamiento de los enfermos tuberculosos, se plantea una intervención para evitar la aparición de nuevos casos. Las personas con una infección tuberculosa latente (ITL) reciente tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa. El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de ITL y sus factores asociados en los contactos de pacientes tuberculosos.

Métodos: Se estudiaron los contactos de estos pacientes examinados en el Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis de Lleida en el período 1991-1997. Se recogieron factores asociados con el caso índice (demográficos, radiográficos, bacteriológicos y terapéuticos) y el resultado de la prueba de la tuberculina en los contactos y sus datos demográficos. También se recogieron datos del caso índice relacionados con la infección por el VIH, el uso de drogas por vía parenteral y el consumo excesivo de alcohol. Como medida de asociación, se calcularon las *odds ratio* (OR) crudas y ajustadas (ORa).

Resultados: La prevalencia global de ITL en los contactos fue del 36,1% (780 de 2.161). En el análisis multivariante se detectó una mayor frecuencia de ITL en los contactos mayores de 14 años (ORa = 3,34; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,51-4,45), en los convivientes (ORa = 1,96; IC del 95%, 1,59-2,42), en los contactos de caso índice con una localización pulmonar de la enfermedad (ORa = 1,54; IC del 95%, 1,01-2,35), en los de caso índice con baciloscopia positiva en las muestras respiratorias (ORa = 1,51; IC del 95%, 1,15-1,99), en los de caso índice con patrón de cavitaciones en la radiografía de tórax (ORa = 1,27; IC del 95%, 1,01-1,61) y en los de casos índice con demora en el inicio del tratamiento (ORa = 1,31; IC del 95%, 1,05-1,62).

Conclusiones: La prevalencia global de ITL en los contactos de enfermos tuberculosos es elevada. Entre los factores estudiados, la demora en el tratamiento del caso índice ha mostrado una asociación independiente con la frecuencia de ITL en los contactos. Deben reforzarse las medidas destinadas al diagnóstico precoz y el tratamiento de los enfermos tuberculosos.

Palabras clave: Epidemiología. Tuberculosis. Contactos. Evaluación.

Abstract

Background: As tuberculosis control programs have reached acceptable levels in the identification and treatment of persons with active tuberculosis, the next step should be to develop methods of preventing new cases. Persons with latent tuberculosis infection (LTI) are considered to have a higher risk of developing active tuberculosis. The objective of this study was to evaluate the prevalence of LTI and its associated factors in the contacts of tuberculosis patients.

Methods: We studied the contacts of tuberculosis patients who were examined in the Center for Tuberculosis Control and Prevention in Lleida (Spain) from 1991-1997. Factors associated with the index case (demographic, radiographic, bacteriologic and therapeutic) and tuberculin skin test results and demographic data in contacts were collected. Data on HIV infection, injection drug use and alcohol consumption in tuberculosis patients were also collected. The associations were assessed by obtaining crude and adjusted odds ratios.

Results: The prevalence of LTI among contacts was 36.1% (780/2,161). In the multivariate analysis a higher frequency of LTI was detected in contacts older than 14 years (ORa = 3.34; 95% CI, 2.51-4.45), contacts who had a higher degree of exposure to the index case (ORa = 1.96; 95% CI, 1.59-2.42), contacts of pulmonary tuberculosis patients (ORa = 1.54; 95% CI, 1.01-2.35), contacts of patients with a positive sputum smear (ORa = 1.51; 95% CI, 1.15-1.99), contacts of patients with caverns on chest x-ray (ORa = 1.27; 95% CI, 1.01-1.61) and contacts of patients with delayed treatment (ORa = 1.31; 95% CI, 1.05-1.62).

Conclusions: The overall prevalence of LTI in the contacts of patients with tuberculosis was high. Among the factors studied, delayed treatment in the index case was independently associated with the frequency of LTI in tuberculosis contacts. Measures for the early diagnosis and treatment of tuberculosis should be intensified.

Key words: Epidemiology. Tuberculosis. Contacts. Evaluation.

Introducción

En los países desarrollados, la mayoría de los casos de tuberculosis se deben a reactivaciones endógenas¹. Las personas con una infección tuberculosa latente (ITL) tienen un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad tuberculosa, que se sitúa en el 5% durante los primeros 2 años de la infección². El estudio de contactos basado en la estrategia de los círculos concéntricos³ constituye una herramienta adecuada para la detección de personas infectadas recientemente.

La primera prioridad en la prevención y el control de la tuberculosis es el adecuado tratamiento de todas las personas con una tuberculosis activa⁴. En la provincia de Lleida, con 180 casos notificados en el período 2000-2001, los resultados del seguimiento del tratamiento fueron los siguientes: 136 casos (75,6%) se curaron tras realizar un tratamiento completo, 19 (10,6%) se perdieron durante el seguimiento y no se obtuvo una conclusión final, 11 (6,1%) fallecieron durante el período de tratamiento por causas no atribuibles a la tuberculosis, 9 (5%) prolongaron su tratamiento por fracaso y/o interrupciones y 5 (2,8%) fallecieron a causa de la tuberculosis.

Una vez alcanzadas unas cifras aceptables de curación en los casos detectados, se plantea la estrategia de intervenir sobre el reservorio endógeno de la enfermedad, especialmente entre las personas con una ITL reciente. Se han realizado trabajos de simulación, a través de modelos matemáticos, que han presentado resultados favorables en el control de la tuberculosis mediante un tratamiento de las personas con una ITL^{5,6}. Sin embargo, en la definición de los colectivos de riesgo susceptibles de la citada intervención aparecen discrepancias entre diferentes autores e instituciones⁷⁻¹⁰.

En la provincia de Lleida, que ha presentado una incidencia anual de tuberculosis de 36,5-40,4 casos por 100.000 habitantes durante el período 1991-1997, el estudio de contactos es la principal fuente de detección de personas con una ITL. El objetivo del presente estudio es describir la prevalencia y analizar los factores de riesgo asociados al caso índice y a los contactos en la detección de la ITL.

Métodos

En este trabajo se han analizado los estudios de contactos realizados en el Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis (CPCT) de Lleida durante el período comprendido entre los años 1991 y 1997, ambos inclusive. Los casos y los contactos se estudiaron pros-

pectivamente. El CPCT ha llevado a cabo el 71,8% de los estudios de contactos en enfermos de tuberculosis de la provincia en los cuales se documentó dicha revisión.

Se consideró como caso índice el primer caso de tuberculosis que se diagnosticó y dio lugar a la realización del estudio de contactos. Se definió como caso de tuberculosis el que presentaba en la encuesta epidemiológica 1 de estas 3 situaciones: *a*) confirmación bacteriológica compatible con el complejo *M. tuberculosis* (baciloscopia y/o cultivo) (en el caso de disponer solamente de baciloscopia, se requería una mejora atribuible al tratamiento antituberculoso); *b*) presencia de características histológicas (granulomas con necrosis y caseosis) en el material de biopsia en un contexto clínico compatible y la mejora atribuible al tratamiento antituberculoso, y *c*) paciente con características clinicoradiológicas compatibles con la enfermedad y una mejora atribuible al tratamiento antituberculoso.

Para la detección de la ITL se utilizó la prueba de la tuberculina mediante la intradermorreacción de Mantoux. Esta prueba se llevó a cabo con la inyección intradérmica de 0,1 ml del PPD, que contiene 2 UT de PPD RT 23 con Tween-80. Para el diagnóstico de la ITL se midió la induración a las 48-72 h y se clasificó como positiva cuando fue ≥ 5 mm en los no vacunados y ≥ 15 mm en los vacunados con BCG (se descartó la presencia de una enfermedad tuberculosa activa mediante la realización de una radiografía de tórax y, en determinados casos, también con una microbiología de esputo). Se consideró que un contacto estaba vacunado con BCG cuando éste lo podía documentar o cuando en la observación presentaba la cicatriz característica. Se excluyeron del estudio los contactos que comunicaron un resultado positivo previo en la prueba del Mantoux y los que presentaron una reacción tuberculínica positiva pero que realizaron la prueba con una demora superior a 3 meses desde el inicio del estudio de contactos. Ambas exclusiones se realizaron con la finalidad de no incluir en el análisis los contactos que tenían una mayor probabilidad de atribuir su ITL a un contacto anterior o posterior al que fue objeto de estudio.

Para cada caso de tuberculosis detectado y sus contactos se realizó una encuesta epidemiológica, en la cual se recogieron las variables del estudio. La variable dependiente analizada fue la detección de ITL en los contactos. Las variables independientes se incluyeron en dos grandes grupos: las de los contactos y las del caso índice. En relación con las variables del contacto, se obtuvo información sobre la edad, el sexo y el grado de convivencia con el caso índice. Los contactos se estudiaron según la estrategia de los círculos concéntricos y se consideraron como convivientes los que residían en el mismo domicilio del paciente y/o mantenían una relación estrecha con él, mientras que se consi-

deraron como no convivientes los que no se incluyeron en la definición anterior.

Respecto a las variables del caso índice, se estudiaron la edad, el sexo, el consumo excesivo de alcohol, el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Además, se obtuvo información sobre las siguientes variables: la localización anatómica de la tuberculosis, el resultado microbiológico de las muestras de secreciones respiratorias, el patrón en la radiografía de tórax y la demora en el inicio del tratamiento (período comprendido entre la fecha de inicio de los síntomas y la de inicio del tratamiento).

Se analizó la asociación entre la detección de ITL en los contactos y las variables independientes. En el análisis epidemiológico se obtuvieron las *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Con objeto de estimar el efecto de cada variable en el riesgo de ITL en los contactos, teniendo en cuenta las otras variables, se calcularon las OR ajustadas (ORa) mediante un modelo de regresión logística no condicional. El modelo final de regresión se obtuvo mediante un sistema paso a paso (*stepwise*) hacia delante (*forward*). Los criterios de inclusión y exclusión utilizados fueron: un valor de significación de $p < 0,05$ para la entrada en el modelo y de $p < 0,10$ para la salida según el estadístico de Wald. El análisis de los datos se realizó inicialmente para todos los contactos y, con posterioridad, sólo para los menores de 15 años.

Resultados

Se revisaron los estudios de contactos realizados en 437 casos de tuberculosis. El número total de contactos estudiados fue de 2.365, entre los cuales se detectaron 39 (1,6%) enfermos tuberculosos. En el análisis de los 2.326 contactos no enfermos, se excluyó a 25 (1,1%) en los cuales no se pudo obtener el resultado de la reacción tuberculínica, 118 (5,1%) que comunicaron un resultado positivo previo en la prueba del Mantoux y 22 (0,9%) que presentaron una reacción tuberculínica positiva pero que realizaron la prueba con una demora superior a los 3 meses desde el inicio del estudio de contactos. La prevalencia global de ITL en los contactos incluidos en la muestra fue del 36,1% (780 de 2.161).

En relación con las variables del contacto, la prevalencia de ITL fue superior en los mayores de 14 años (OR = 3,36; IC del 95%, 2,61-4,33), varones y convivientes con el caso índice (OR = 1,64; IC del 95%, 1,38-1,97). En el análisis de las variables del caso índice, se detectó una mayor prevalencia de ITL en los contactos con una edad superior a los 14 años y en los de caso índice mujer. En cuanto a las variables de riesgo

sociosanitario, la prevalencia de ITL fue superior en los contactos de caso índice con consumo excesivo de alcohol (OR = 1,37; IC del 95%, 1,11-1,70); mientras que se detectaron prevalencias inferiores de ITL en los contactos de enfermos UDVP y en los de pacientes con infección por el VIH. Respecto a las variables clínico-diagnósticas del caso índice, se observaron prevalencias de ITL superiores en los contactos con una localización anatómica pulmonar de la enfermedad (OR = 1,78; IC del 95%, 1,33-2,38), una baciloscopia positiva en las muestras de secreciones respiratorias (OR = 1,78; IC del 95%, 1,44-2,19), un patrón cavitario en la radiografía de tórax (OR = 1,56; IC del 95%, 1,31-1,87) y una demora superior a los 44 días en el inicio del tratamiento (OR = 1,33; IC del 95%, 1,10-1,61) (tabla 1).

Las variables del contacto que se incluyeron en el modelo multivariante global fueron la edad (ORa = 3,34; IC del 95%, 2,51-4,45) y la convivencia (ORa = 1,96; IC del 95%, 1,59-2,42). Por otro lado, las variables del caso índice que también se incluyeron en el anterior modelo fueron la localización anatómica pulmonar (ORa = 1,54; IC del 95%, 1,01-2,35), la baciloscopia de las muestras respiratorias (ORa = 1,51; IC del 95%, 1,15-1,99), la radiografía de tórax (ORa = 1,27; IC del 95%, 1,01-1,61) y la demora en el inicio del tratamiento (ORa = 1,31; IC del 95%, 1,05-1,62) (tabla 1).

Cuando el análisis se restringió a los contactos menores de 15 años y a las variables que en el análisis global habían presentado un resultado significativo, se obtuvo una disminución de las prevalencias de la ITL y un incremento en la fuerza de la asociación. Las variables que se incluyeron en el modelo multivariante fueron la convivencia (ORa = 8,15; IC del 95%, 4,28-15,52), la baciloscopia de las muestras respiratorias (ORa = 2,82; IC del 95%, 1,34-5,91) y la radiografía de tórax (ORa = 2,40; IC del 95%, 1,29-4,44) (tabla 2).

Discusión

La prevalencia global de ITL en los contactos de la serie estudiada fue del 36,1%. Las variables del contacto que presentaron una asociación significativa con la detección de ITL fueron la edad y el grado de convivencia; en cuanto a las del caso índice, fueron la localización anatómica de la tuberculosis, la baciloscopia de las muestras respiratorias, la radiología de tórax y la demora en el inicio del tratamiento. La prevalencia de ITL en los contactos depende de diversos factores, entre los cuales destacan el nivel de endemia tuberculosa en el área de estudio, la metodología utilizada en la realización del trabajo y, especialmente, determinadas características que presentan los casos y los contactos incluidos en el estudio. En diferentes estudios realizados en España, se observa una gran dis-

Tabla 1. Asociación de las variables del contacto y del caso índice a la infección tuberculosa latente en los contactos

Variables	Infección tuberculosa latente		OR _c (IC del 95%)*	OR _a (IC del 95%)*
	n	%		
VARIABLES DEL CONTACTO				
<i>Edad</i>				
< 15 años	85	17,4	1	
> 14 años	693	41,5	3,36 (2,61-4,33)	3,34 (2,51-4,45)
<i>Sexo</i>				
Mujer	418	35,4	1	
Varón	362	36,9	1,07 (0,89-1,27)	
<i>Convivencia</i>				
No conviviente	348	30,6	1	
Conviviente	429	42,1	1,64 (1,38-1,97)	1,96 (1,59-2,42)
VARIABLES DEL CASO ÍNDICE				
<i>Edad</i>				
< 15 años	95	34,9	1	
> 14 años	685	36,3	1,06 (0,81-1,40)	
<i>Sexo</i>				
Varón	441	34,8	1	
Mujer	339	37,9	1,14 (0,95-1,37)	
<i>Alcoholismo</i>				
No	594	34,6	1	
Sí	186	42,0	1,37 (1,11-1,70)	
<i>UDVP</i>				
Sí	49	33,1	1	
No	731	36,3	1,10 (0,87-1,39)	
<i>Infección por el VIH</i>				
Sí	63	31,7	-1	
No	717	36,5	1,24 (0,90-1,72)	
<i>Localización anatómica</i>				
Extrapulmonar	68	25,3	-1	
Pulmonar	712	37,6	1,78 (1,33-2,38)	1,54 (1,01-2,35)
<i>Baciloscopia</i>				
Negativa	164	27,7	-1	
Positiva	534	40,5	1,78 (1,44-2,19)	1,51 (1,15-1,99)
<i>Radiografía de tórax</i>				
No cavitada	378	31,8	-1	
Cavitada	401	42,2	1,56 (1,31-1,87)	1,27 (1,01-1,61)
<i>Demora en el tratamiento</i>				
< 45 días	411	33,5	-1	
> 44 días	286	40,1	1,33 (1,10-1,61)	1,31 (1,05-1,62)

IC: intervalo de confianza; OR_c: odds ratio cruda; OR_a: odds ratio ajustada; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. *Se exponen las OR_a para las variables que permanecieron en el modelo final de regresión logística utilizando el sistema progresivo paso a paso.

paridad en los resultados: mientras en algunos trabajos la prevalencia de ITL se sitúa entre el 55 y el 61% de los contactos^{11,12}, en otros dicha prevalencia oscila entre el 30 y el 35%^{13,14}.

Se detectó una mayor prevalencia de ITL entre los contactos mayores de 14 años. Diferentes estudios^{15,16} han puesto de manifiesto un incremento en el porcentaje de la ITL al aumentar el grupo de edad, excepto para los mayores de 55-65 años, resultado que se ha atribuido al debilitamiento de la reacción tuberculínica

en el transcurso del tiempo. En la asociación entre la prevalencia de ITL y el sexo de los contactos no se observaron diferencias estadísticamente significativas, al igual que en el estudio de Hortonedá et al¹⁷. La proximidad física y el tiempo de exposición a la fuente de infección son factores relacionados frecuentemente con el riesgo de infección entre los contactos. La mayor parte de los estudios sintetizan los parámetros anteriores en una variable que indica la relación existente entre el caso índice y los contactos. Esta variable permite clasificar

Tabla 2. Asociación de las variables del contacto y del caso índice a la infección tuberculosa latente en los contactos menores de 15 años

Variables	Infección tuberculosa latente		OR _c (IC del 95%)*	OR _a (IC del 95%)*
	n	%		
VARIABLES DEL CONTACTO				
<i>Convivencia</i>				
No conviviente	21	7,7	1	
Conviviente	64	30,2	5,21 (3,06-8,88)	8,15 (4,28-15,52)
VARIABLES DEL CASO ÍNDICE				
<i>Localización anatómica</i>				
Extrapulmonar	4	7,4	1	
Pulmonar	81	18,7	2,87 (1,01-8,17)	
<i>Baciloscopia</i>				
Negativa	13	10,2	1	
Positiva	69	22,1	2,49 (1,32-4,69)	2,82 (1,34-5,91)
<i>Radiografía de tórax</i>				
No cavitada	32	11,9	1	
Cavitada	53	24,9	2,45 (1,51-3,97)	2,40 (1,29-4,44)
<i>Retraso en el tratamiento</i>				
< 45 días	36	13,4	1	
> 44 días	36	21,6	1,77 (1,06-2,95)	

IC: intervalo de confianza; OR_c: *odds ratio* cruda; OR_a: *odds ratio* ajustada.

*Se exponen las OR_a para las variables que permanecieron en el modelo final de regresión logística utilizando el sistema progresivo paso a paso.

los contactos entre los que presentan una mayor exposición a la fuente de infección (convivientes) y los que manifiestan un menor grado de exposición (no convivientes). En este trabajo, así como en otros estudios^{18,19}, se ha observado una mayor prevalencia de ITL entre los contactos convivientes respecto a los no convivientes.

El consumo excesivo de alcohol en el caso índice fue el único de los 3 factores de riesgo sociosanitario estudiados que presentó una asociación significativa con una mayor detección de ITL; sin embargo, dicho factor perdió la significación estadística en el análisis multivariante. Por otro lado, los contactos de enfermos UDVP o con infección por el VIH presentaron un menor riesgo de detección de ITL. En relación con estos factores de riesgo, en nuestro entorno, como se ha expuesto en otros trabajos^{20,21}, hay que destacar la superposición existente entre los casos UDVP y los infectados por el VIH; en nuestro estudio, casi el 70% de los enfermos infectados por el VIH son UDVP, resultado que dificulta la delimitación del efecto de cada uno de los factores. Además, hay que señalar que la infección del caso índice por el VIH ha sido uno de los factores de riesgo más estudiados en relación con la capacidad de transmisión de la tuberculosis. Los resultados de los anteriores estudios han sido dispares; así, mientras algunos trabajos detectan una mayor prevalencia de ITL en los contactos de enfermos no infectados por el VIH^{22,23}, otros

obtienen una mayor prevalencia de enfermedad tuberculosa entre los contactos de casos infectados por el VIH²⁴. En el presente trabajo se podría atribuir la menor prevalencia de ITL en los contactos de enfermos con infección por el VIH a que en este grupo hay un mayor porcentaje de personas infectadas por el VIH y, por tanto, un mayor porcentaje de reacciones anérgicas. Pero, en relación con la anterior hipótesis, cabe señalar que, analizados sólo los contactos menores de 15 años (en los cuales la prevalencia de infección por el VIH es baja), los contactos de enfermos con infección por el VIH siguieron presentando una menor prevalencia de ITL.

La localización tuberculosa que presenta un mayor riesgo de contagio es la pulmonar. A pesar de que los enfermos con una tuberculosis pulmonar no bacilífera tienen un riesgo de transmisión reducido, hay evidencias teóricas y empíricas que sugieren dicha transmisión²⁵. Así, en este estudio la prevalencia de ITL fue superior en los contactos de enfermos con una tuberculosis pulmonar, bacilíferos y con un patrón cavitado en la radiografía de tórax. La demora en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, motivado por la presencia de síntomas inespecíficos, el retraso de la visita médica por parte del paciente y el bajo grado de sospecha por parte del médico, incrementa el riesgo de transmisión de la enfermedad. Por un lado, los enfermos bacilíferos pueden mantener una elevada ca-

pacidad de contagio durante meses y, por otro, los enfermos inicialmente no contagiosos pueden progresar a bacilíferos. En este trabajo se ha observado una mayor prevalencia de ITL entre los contactos de casos con mayor demora diagnóstica.

Dada la fuerte asociación entre la edad y la prevalencia de ITL, se realizó un análisis restringido a los contactos menores de 15 años. El análisis en este grupo de edad adquiere una importancia especial, dado que es en esta edad cuando es más probable atribuir la infección detectada al contacto objeto de estudio. En este análisis, a pesar de que las prevalencias de ITL en los contactos fueron inferiores, la fuerza de la asociación de las variables estudiadas se incrementó, lo que puso de manifiesto un mayor impacto de estos factores en la ITL en este grupo de edad.

Este trabajo presenta limitaciones en relación con la extrapolación de los datos al resto de los contactos de pacientes afectados, dado que en este estudio se analizó a los contactos que acudieron a realizar la revisión. Sin embargo, cabe decir que la muestra analizada representa el 71,8% de los estudios de contactos realizados en la provincia. Por otro lado, debemos tener presente que el hecho de centrar el estudio en

las revisiones realizadas por los profesionales del CPCT comporta una disminución de los errores en la técnica y la lectura de los resultados, lo que incrementa la validez del estudio. Hay que señalar que no se pudo obtener información respecto a determinadas variables, como el grado de hacinamiento o la clase social del caso índice y los contactos. En relación con las variables VIH y UDVP, se dispuso de información sobre el caso índice, pero no de los contactos.

En el estudio se hallaron asociadas independientemente del nivel de ITL en los contactos la edad del contacto, el grado de convivencia, la localización anatómica de la enfermedad, el resultado de la baciloscopia, la detección de un patrón cavitado en la radiografía de tórax y la demora en el inicio del tratamiento. Este último factor requiere una indudable mejora en toda España, donde se han detectado demoras diagnósticas de un mes o más en el 60-65% de los casos^{26,27}, que en el estudio de Franco et al²⁸ llegaron al 89,3% en los enfermos tuberculosos con marcadores VIH negativos. Las intervenciones terapéuticas deberían incidir tanto en el retraso imputable al paciente como al propio sistema sanitario, debido en general a un bajo índice de sospecha por parte del médico.

Bibliografía

1. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980;20:1-63.
2. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: a commentary on a re-emergent killer. *Science* 1992;457:1.055-64.
3. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis* 1992;73:73-6.
4. Centers for Disease Control (CDC). Essential Components of a Tuberculosis Prevention and Control Program. *MMWR* 1995;44(Suppl):1-16.
5. Blower S, Small P, Hopewell P. Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. *Science* 1996;273:497-500.
6. Ziv E, Daley CL, Blower SM. Early therapy for latent tuberculosis infection. *Am J Epidemiol* 2001;153:381-5.
7. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:221S-47S.
8. Advisory Council on the Elimination of Tuberculosis. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. *MMWR* 1999;48:1-13.
9. Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc)* 2001;116:223-9.
10. Gómez Rodríguez F, Bernal Bermúdez JA, García Egido A. Evaluación y tratamiento de la tuberculosis latente en el adulto. *Med Clin (Barc)* 2001;117:111-4.
11. Ruiz Manzano J, Parra O, Roig J, Manterola J, Abad J, Morera J. Detección temprana de la tuberculosis mediante el estudio de contactos. *Med Clin (Barc)* 1989;92:561-3.
12. Fernández Revuelta A, Arazo Garcés P, Aguirre Errasti JM, Arribas Llorente JL. Estudio de contactos con enfermos tuberculosos. *An Med Interna* 1994;11:62-6.
13. Vázquez E, Blanco-Aparicio M, Fernández E, Anibarro L, Lema R, Penas A. Study of contacts of persons with newly diagnosed tuberculosis in Galicia, Spain, in 1995 and 1996. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(Suppl 1):101.
14. Ferrando MC, Mora H, de Torres MJ, Pascual M. Tuberculosis evitadas tras 6 años de estudio de contactos (área 14 C. Valenciana). *Arch Bronconeumol* 1999;35(Supl 2):49.
15. Del Castillo Otero D, Peñafiel Colás M, Álvarez Gutiérrez F, Soto Campos JG, Calderón Osuna E, Toral Martín J, et al. Investigation of tuberculosis contacts in a nonhospital pneumology practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:790-5.
16. Solsona J, Caylà JA, Bedía M, Mata C, Clavería, Grupo de trabajo para estudio de contactos de Ciutat Vella, Barcelona. Eficacia diagnóstica del estudio de contactos de enfermos tuberculosos en un distrito urbano de alta prevalencia. *Rev Clin Esp* 2000;200:412-9.
17. Hortonedá M, Saiz C, Alfonso JI, Cortina P, González JI, Sabater A. Prevention and early detection of tuberculosis. *Eur J Epidemiol* 1996;12:413-9.
18. Vidal R, Miravittles M, Caylà JA, Torrella M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio en 3.071 familiares de enfermos con tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1997;108:361-5.
19. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2033-8.
20. Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, García de Olalla P, Brugal T, Pañella H. Evolución de la tuberculosis en Barcelona (1987-1995). Influencia del virus de la inmunodeficiencia humana y de las medidas de control. *Med Clin (Barc)* 1998;111:608-15.
21. Godoy P, Artigues A, Torres J, Alseda M, Mirada G, Bach P. Evolución de los casos de tuberculosis coinfectados por el VIH en la provincia de Lleida (1992-1996). *Rev Esp Salud Pública* 1998;11(Supl 1):141.

22. Cauthen GM, Dooley SW, Onorato IM, Ihle WW, Burr JM, Bigler WJ, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients with HIV or AIDS. *Am J Epidemiol* 1996;144:69-77.
 23. García Ordóñez MA, Colmenero Castillo JD, Sánchez Simonet MV, García Delange MT, Causse Prados M, Juárez Fernández C. Rentabilidad del estudio de los contactos familiares de enfermos con tuberculosis coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1999;199:275-9.
 24. Caylà JA, García de Olalla P, Galdós-Tanguis H, Vidal R, López-Colomé JL, Gatell JM, et al. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. *AIDS* 1996;10:95-100.
 25. Berh MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444-9.
 26. Gros Bañeres MB, Bertol Alegre V, Campos Bueno A, Carretero Gracia JA, Alonso Álvarez MP, Fernández García M. Análisis de la atención al paciente tuberculoso. Detección de problemas. *Aten Primaria* 1998;22:552-6.
 27. Grupo del Trabajo del PMIT. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)* 2001;116:167-73.
 28. Franco J, Blanquer R, Flores J, Fernández E, Plaza P, Nogueira JM. Análisis del retraso diagnóstico en la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1996;107:453-7.
-