

## Estudio inmunológico del alcohólico con tuberculosis pulmonar avanzada

RAÚL CICERO,\*  
ALEJANDRO ESCOBAR,  
ERNESTINA RAMÍREZ,  
MARÍA ELISA CELIS,  
MARÍA EUGENIA AMEZCUA,  
GABRIEL DE LA ESCOSURA,  
GILBERTO ERUSA y  
GERARDO PELÁEZ

Recibido: 24 de marzo de 1982.

Aceptado: 24 de junio de 1982.

Trabajo realizado con apoyo de CONACYT (PCSNA — 001979) y del Instituto Mexicano de Psiquiatría (02.37.79). Presentado en el seno del simposio conmemorativo del Centenario del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis, en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina del 24 de marzo de 1982.

\* Académico titular.

Raúl Cicero, Ernestina Ramírez, María Elisa Celis, Gabriel de la Escosura y Gerardo Peláez. Unidad de Neumología "Alejandro Celis". Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Alejandro Escobar, María Eugenia Amezcua y Gilberto Erusa. Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

*Se investigó el estado inmunológico de tres grupos de alcohólicos que no estaban en fase aguda: sin patología pulmonar, con tuberculosis pulmonar muy avanzada y con cirrosis hepática y sin patología pulmonar. Se encontró diferencia significativa en la formación de rosetas de linfocitos T entre los testigos y los alcohólicos sin patología pulmonar y de estos últimos con los alcohólicos tuberculosos y los cirróticos. Las pruebas cutáneas con PPD, dinitroclorobenceno y estreptocinasa-estreptodornasa, sólo se encontraron deprimidas en los enfermos cirróticos.*

CLAVES: Tuberculosis, alcoholismo, inmunología.

Se estima que entre los tuberculosos que ocurren a la consulta externa del Hospital General de México existe una alta frecuencia de alcoholismo; también en los Estados Unidos de Norteamérica, un elevado número de casos nuevos de tuberculosis ocurre en alcohólicos.<sup>1</sup> Estos enfermos pueden mostrar altera-

ciones inmunológicas importantes, relacionadas con la tuberculosis pulmonar.<sup>2-10</sup> Es de señalar que el consumo de alcohol, por sí mismo, puede inducir cambios en el sistema inmune<sup>11-13</sup> y que frecuentemente los alcohólicos presentan enfermedades infecciosas pulmonares agudas y crónicas, incluida entre ellas la tuberculosis.<sup>14,15</sup>

Es posible que los fenómenos inmunológicos propios tanto de la tuberculosis como del alcoholismo, puedan sumarse y actuar simultáneamente y que la infección modifique su evolución hacia formas crónicas y diseminadas, por encontrarse deteriorados los mecanismos de defensa inmunológica. Si el consumo de alcohol persiste puede ocurrir evolución hacia la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática, condiciones en las cuales se alteran ciertos mecanismos inmunológicos,<sup>11-13</sup> entre ellos la función linfocitaria.<sup>16,17</sup>

En la literatura revisada se encontraron escasos datos sobre la asociación entre alcoholismo y tuberculosis. En el presente estudio se investigaron algunas variables inmunológicas en el alcohólico tuberculoso, con el fin de conocer su situación respecto a los alcohólicos no tuberculosos sin y con cirrosis hepática.

## Material y métodos

Los sujetos se catalogaron en cuatro grupos:

I: *Testigos*. Diecisiete individuos voluntarios (12 mujeres y 5 hombres), clínicamente sanos y con radiografía de tórax normal; la edad promedio para cada sexo fue de  $30.38 \pm 7.98$  (23-48) y  $29.40 \pm 11.21$  (20-48) años respectivamente.

II. *Alcohólicos no tuberculosos*. Veintitres individuos con el antecedente comprobado de alcoholismo crónico, que habían ingerido bebidas alcohólicas hasta la última semana previa al estudio, no fumadores, sin evidencia clínica de enfermedad pulmonar, con radiografía de tórax normal. 22 eran varones con edad promedio de  $41.8 \pm 9.18$  (27-65 años); la única mujer declaró la edad de 30 años. Todos estos sujetos pertenecían a la agrupación "Alcohólicos Anónimos", lo cual permitió su estricta selección.

III. *Alcohólicos tuberculosos*. Veintidos individuos con el antecedente comprobado de alcoholismo, que habían ingerido bebidas hasta la última semana previa al estudio. Todos tenían el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, comprobado por la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en la expectoración y lesiones pulmonares muy avanzadas, evidentes en la radiografía del tórax. Dieciocho de ellos tenían diagnóstico previo de tuberculosis y habían abandonado el tratamiento específico, tres meses o más antes de ser seleccionados; cuatro no habían recibido ningún tratamiento. Todos fueron hombres, con edad promedio de  $41.09 \pm 14.36$  (19-70) años.

IV. *Alcohólicos con cirrosis hepática*. Catorce sujetos con el antecedente comprobado de alcoholis-

mo y con el diagnóstico de cirrosis por biopsia hepática,\* sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad pulmonar. Once fueron varones, con edad promedio  $46.90 \pm 13.60$  (26-69) años y tres mujeres, de 44, 51 y 57 años.

## Estudios de rutina

- Historia clínica completa.
- Cuestionario sobre alcoholismo modificado del de Swenson y Morse,<sup>18</sup> directamente aplicado por el médico consultante.
- Estudio bacterioscópico de expectoración para bacilos ácido-alcohol resistentes, sólo en los casos del grupo III.
- Radiografías de tórax PA, y en los individuos del grupo III tomografía lineal u otros estudios especiales en casos particulares.
- Biometría hemática; dosificación de urea, creatinina y glucosa; tiempo de protrombina; transaminasas glutámico-pirúvica (TGP) y glutámico-oxaloacética (TGOA); electroforesis de proteínas y dosificación de proteínas totales por refractometría.

## Pruebas inmunológicas

- Dosificación de inmunoglobulinas séricas* (IgA, IgG e IgM) con placas Tri-Partigen® para inmunodifusión radial y de IgE con placa LC-Partigen® (Behringwerke AG, Marburg).
- Pruebas cutáneas*. Aplicación de 200 mg de dinitroclorobenceno (DNCB) (Eastman Organic Chemical, Rochester) para valoración de respuesta inmune celular primaria,<sup>20</sup> con lectura a los 8 y 15 días; de dos unidades de tuberculina (UT) del derivado proteico purificado (PPD, RT23, Statens Serum Institut, Copenhagen), para valoración de la respuesta inmune celular secundaria, con lectura a las 48 horas, considerando positiva una induración de 10 mm o más; de 40 unidades de estreptocinasa-estreptodornasa (SK-SD) (Varidasa®, Lederle Laboratories, Division of American Cyanamid Co., Pearl River, N.Y.) aplicadas intradérmicamente, con lectura a las 48 horas, considerando positiva una induración de 10 mm o más.
- Detección de la producción de factor inhibidor de la migración de los leucocitos (LIF)*,<sup>21</sup> con 2 UT de PPD. Se consideró positiva una inhibición de 20 por ciento o más.
- Formación de rosetas E de linfocitos T*. Se midió el porcentaje de rosetas, utilizando linfocitos de sangre periférica y glóbulos rojos de carneiro,<sup>22</sup> considerándose normal una tasa mayor de 50 a 60 por ciento de linfocitos formadores de rosetas.

\* Alteración de la estructura hepática caracterizada por parénquima nodular, necrosis hepatocelular y fibrosis difusa en grados variables con alteración de la arquitectura lobulillar.<sup>18</sup>

e) *Índice de transformación blastoide*, medido por la incorporación de timidina tritiada en células estimuladas con fitohemaglutinina (PHA) (Sigma Chemical Co., Saint Louis, Mo.), con 2 UT de PPD y con extractos de hígado cirrótico e hígado normal;<sup>11</sup> el índice fue medido a los tres días para PHA y a los cinco días para los demás antígenos.<sup>28</sup> Se consideró normal un índice mínimo de 10 para PHA.

#### *Estudio de la frecuencia de alcoholismo entre los tuberculosos*

Se estudió la frecuencia de alcoholismo entre los enfermos tuberculosos que acudieron a la consulta externa de neumología y se determinó el tipo y la extensión de las lesiones encontradas, en comparación con las que exhibían los tuberculosos no alcohólicos. El estudio comprendió un lapso de 24 meses.

#### Resultados

##### *Clinicos y radiográficos*

En el grupo I todos los sujetos eran sanos y su radiografía del tórax era normal. En el grupo II, de alcohólicos no tuberculosos, en ningún caso hubo evidencia de padecimiento asociado, salvo el antecedente de alcoholismo comprobado. Todas las radiografías del tórax fueron normales. De los 22 alcohólicos tuberculosos (grupo III), 17 padecían formas de tuberculosis muy avanzadas, cavitarias, que coincidían con numerosos nódulos diseminados y dos de ellos con cavernas bilaterales; uno presentó una forma caseoneumónica con pleuresía serofibrinosa; dos, formas avanzadas nodulares no cavitarias y otros dos, formas hematógenas bilaterales, uno de ellos con pleuresía serofibrinosa. Todos manifestaban tos, expectoración y fiebre en grado variable; seis tuvieron el antecedente de hemoptisis. No ocurrieron defunciones. En el grupo de cirróticos alcohólicos (grupo IV) las radiografías de tórax normales en los 14 casos estudiados. Hubo dos defunciones.

##### *Estudios generales de laboratorio*

Los resultados referentes a la biometría hemática, química sanguínea, tiempo de protrombina y transaminasas estuvieron dentro de límites normales en los grupos I y II; en el grupo III, 14 casos mostraron concentraciones de hemoglobina entre 82 y 138 g/l.

En el grupo IV (cirróticos), hubo en dos casos una discreta elevación de la TGOA. Siete casos exhibieron tasas de hemoglobina entre 62 y 127 g/l; en estos mismos casos se observó un tiempo de protrombina que varió entre 35 y 69 por ciento. Estos fueron los únicos hallazgos anormales.

Las proteínas séricas y las globulinas plasmáti-

cas también se encontraron dentro de límites normales en los tres primeros grupos, incluso en los sujetos que mostraban cifras de hemoglobina disminuida. La concentración de albúmina se encontró discretamente disminuida en los grupos III y IV, en este último se detectó elevación de la fracción de gamma globulina.

#### *Estudios inmunológicos*

a) Las *inmunoglobulinas plasmáticas* estuvieron dentro de límites normales en los grupos II, III y IV y no hubo diferencias importantes con los testigos y con las cifras normales.

b) *Pruebas cutáneas*. Con 2 UT de PPD la respuesta fue positiva en todos los casos del grupo I; en el II, en 82.6; en el III, en 95.4; y en el IV, en 21.4 por ciento de los sujetos; la comparación por límites de intervalos de confianza para la distribución binomial demostró que entre el grupo IV (cirróticos) y los demás existe diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.01$ ), en tanto que entre los otros grupos no hay diferencia. La positividad a la sensibilización con DNCB fue de 100 por ciento en los grupos I, II y III y en el IV, de 57.1 por ciento; mediante el mismo método estadístico se encontró que entre los grupos I, II y III y el IV existe diferencia significativa ( $P < 0.05$ ). La prueba con SK-SD fue positiva en el 23.5 por ciento del grupo I; en 21.7 por ciento del II; en 18.2 por ciento del III y en ningún caso del grupo IV; entre estos grupos las diferencias no son significativas (fig. 1).

c) Producción del *factor inhibidor de la migración de los leucocitos (LIF)* con 2 UT PPD. Los porcentajes de positividad en los cuatro grupos fueron de 35.3 en el I, de 30.0 en el II, de 38.1 en el III y de 28.6 en el IV. Por límites de intervalos de confianza para la distribución binomial, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos (fig. 2).

d) *Formación de rosetas E de linfocitos T*. El porcentaje promedio de formación de rosetas fue de  $50.3 \pm 5.8$  en el grupo I; de  $57.9 \pm 10.4$  en el II; de 47.3 en el III y de  $43.7 \pm 10.1$  en el IV. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre promedios (prueba "t" de Student) para los grupos I vs. II ( $P < 0.05$ ); II vs. III ( $P < 0.05$ ) y II vs. IV ( $P < 0.005$ ), en tanto que entre I vs. III, I vs. IV y III vs. IV las diferencias no fueron significativas (fig. 3).

e) *Índice de transformación blastoide*. Los promedios observados en los diferentes grupos se presentan en la figura 4. Por comparación de límites de intervalos de confianza para la distribución binomial no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los índices de transformación con PHA, PPD, extracto de hígado normal y extracto de hígado cirrótico en los diferentes grupos estudiados.

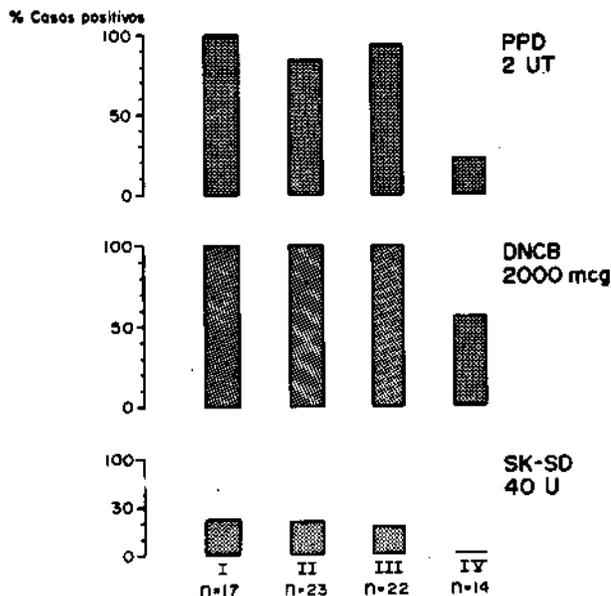


Fig. 1. Positividad a pruebas cutáneas. PPD: entre el grupo de cirróticos (IV) y los demás grupos existe una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.01$ ). DNCB: el grupo IV también presenta una diferencia significativa con los demás grupos ( $P < 0.05$ ). Para SK-SD la diferencia entre los diversos grupos no es significativa. Límites de intervalo de confianza para la distribución binomial,  $P = 99\%$ .

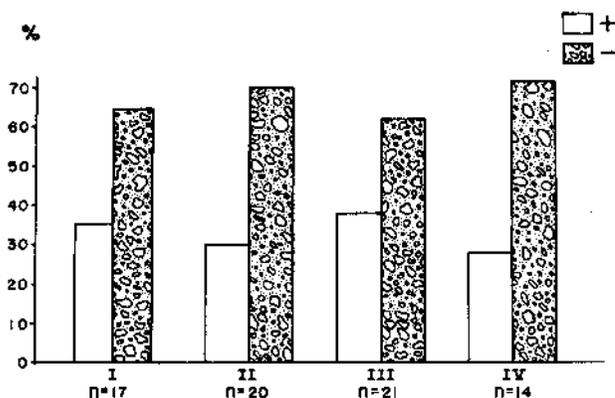


Fig. 2. La producción de LIF es semejante en los cuatro grupos. No se encontraron diferencias significativas por límites de intervalo de confianza para la distribución binomial.  $P = 95\%$ .

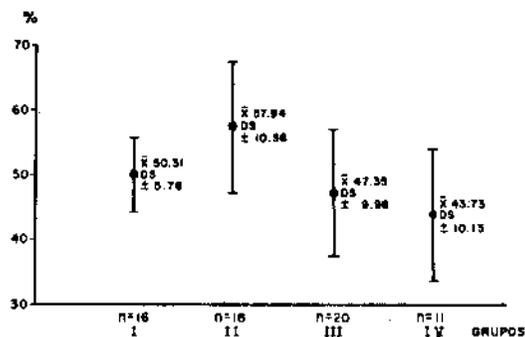


Fig. 3. La aglutinación por ciento en el caso de la formación de rosetas E-linfocitos T, muestra diferencia estadísticamente significativa sólo entre los grupos I vs. II ( $P < 0.05$ ), II vs. III ( $P < 0.05$ ) y II vs. IV ( $P < 0.005$ ). "t" de Student.

	I n=13	II n=13	III n=20	IV n=5
PHA	12.15 ± 3.9	11.15 ± 6.3	12.10 ± 3.9	9.8 ± 4.02
PPD	3.23 ± 2.31	3.15 ± 1.46	3 ± 1.97	2.2 ± 0.45
HIGADO NORMAL	2 ± 1.22	2.2 ± 1.17	2 ± 1.27	3.2 ± 1.30
HIGADO CIRROTICO	2 ± 0.82	2 ± 1.15	2.05 ± 1.47	3 ± 2.0

Fig. 4. El índice de transformación blastoide fue semejante en los cuatro grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos para ninguno de los antígenos empleados ni para PHA, por límites de intervalo de confianza para la distribución binomial;  $P = 95\%$ .

#### Frecuencia de alcoholismo y tuberculosis

En el lapso comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 1981 se estudiaron 497 casos de tuberculosis pulmonar. Se comprobó el antecedente de alcoholismo, por el cuestionario de Swenson y Morse modificado, en 159 casos (32%); 338 casos no fueron alcohólicos. Sin tomar en cuenta el sexo, las formas de tuberculosis mínimas se observaron entre los alcohólicos en cuatro casos (2.62%); las moderadamente avanzadas en 28 (17.61%) y las muy avanzadas en 127 (79.87%), en tanto que en los alcohólicos las cifras fueron de 32 (9.48%); 80 (23.66%) y 226 (66.86%) respectivamente.

La comparación por límites de intervalos de confianza para la distribución binomial mostró dife-

rencias significativas entre los porcentajes de casos con formas mínimas de los no alcohólicos con respecto a los alcohólicos ( $P < 0.05$ ) y de los porcentajes de casos con formas muy avanzadas de los alcohólicos respecto a los no alcohólicos ( $P < 0.05$ ) en tanto que en las formas moderadamente avanzadas las diferencias no fueron significativas (fig. 5).

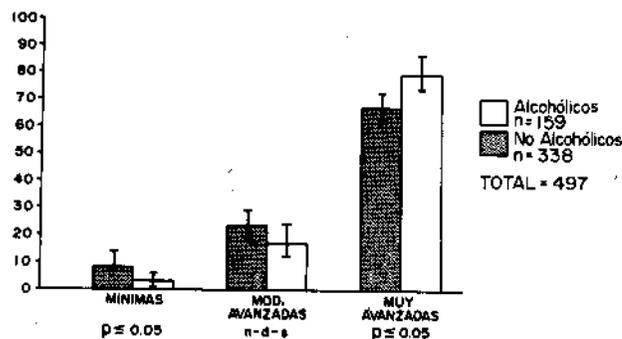


Fig. 5. La frecuencia de formas mínimas de tuberculosis es mayor en los no alcohólicos ( $P < 0.05$ ); las formas muy avanzadas son más frecuentes en los alcohólicos ( $P < 0.05$ ). Las diferencias son estadísticamente significativas por límites de intervalo de confianza para la distribución binomial:  $P = 95\%$ .

## Comentarios

Ha sido señalado el hecho de que existen alteraciones en la inmunidad celular en el alcohólico y en el alcohólico cirrótico,<sup>11,12,17</sup> así como en las formas diseminadas hematógenas y broncógenas evolutivas.<sup>2-4</sup> Cabría entonces la posibilidad de que ocurra adición o exageración de estos cambios cuando coinciden el alcoholismo y la tuberculosis. Los datos encontrados señalan que las pruebas de hipersensibilidad tardía con PPD y de inmunidad celular primaria con DNCB se encuentran deprimidas en los cirróticos del grupo IV; este fenómeno es más notorio en el caso del PPD; la respuesta a SK-SD se encontró prácticamente ausente en este grupo. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I, II y III con respecto al IV para la respuesta al PPD, pero no entre los tres primeros. Es posible que la ingestión crónica de alcohol no haya deprimido en forma permanente a los alcohólicos no tuberculosos ni a los alcohólicos tuberculosos. Si bien existe la posibilidad de que en estos últimos la tuberculosis hubiera progresado en las etapas de alcoholismo agudo, todos fueron sujetos con larga evolución y, esto explicaría lo avanzado de las lesiones. La mayoría de los casos había abandonado el tratamiento específico y exhibía lesiones muy extensas; es posible también que el abandono haya sido determinante en estas circunstancias. Estos hallazgos con-

firman las conclusiones encontradas en la literatura revisada.<sup>14,24-27</sup>

La producción de LIF no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos estudiados, lo cual confirma que en los individuos sanos y en los tuberculosos activos, la producción de este factor frente a dosis bajas de PPD es semejante.<sup>28</sup> Esta prueba no permitió discriminar diferencias entre los diferentes tipos de casos estudiados, inclusive en los tuberculosos con lesiones muy avanzadas; en quienes se ha señalado disminución en la producción de MIF,<sup>6,9,29</sup> posiblemente porque las lesiones ya estaban estabilizadas y las linfocinas se habían recuperado.

La respuesta inmunológica juzgada a partir de la formación de rosetas T demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de los testigos y los alcohólicos no tuberculosos, entre los alcohólicos no tuberculosos y los tuberculosos. La diferencia es más marcada y estadísticamente significativa entre los alcohólicos no tuberculosos y los cirróticos, lo cual está de acuerdo con la idea de que la cirrosis deteriora este aspecto de la inmunidad, quizás por virtud de la lesión hepática. Los cambios que ocurren en la inmunidad en los cirróticos tuberculosos deben ser estudiados con más detalle.

El índice de transformación blastoide no mostró diferencias entre los diversos grupos frente a PHA; con antígenos específicos como PPD, hígado normal e hígado cirrótico, la respuesta cuantitativa fue menor, lo que podría corresponder a una inmunidad celular menos activa frente a los antígenos específicos empleados.<sup>30,31</sup> Los mecanismos supresores pueden fallar en el alcohólico con hepatitis;<sup>17</sup> sin embargo esta alteración no estuvo presente en los grupos estudiados, probablemente porque los alcohólicos tuberculosos y no tuberculosos fueron estudiados después de que había transcurrido más de una semana sin que ingirieran bebidas y porque en los cirróticos la etapa de hepatitis ya había transcurrido. Los índices observados son bajos con relación a lo esperado, lo cual podría corresponder a posible disminución de la actividad de los linfocitos T.<sup>8,10,30</sup>

La linfopenia que ha sido señalada como frecuente en los alcohólicos,<sup>12</sup> no se observó en ninguno de los casos estudiados; es posible que la actividad de los linfocitos T esté disminuida en la etapa inicial de una tuberculosis no reactiva, diseminada y rápidamente evolutiva, y que al estabilizarse en un estadio crónico los linfocitos se recuperen.<sup>10</sup>

En las formas hematógenas diseminadas con grandes cavidades, la inmunidad celular se halla abatida y la humoral es elevada,<sup>2</sup> pero estos cambios regresan si el caso responde bien a un tratamiento regular o la enfermedad se estabiliza. En el alcohólico el frecuente abandono del tratamiento explica que en muchos casos la tuberculosis siga progresando, de tal modo que resulta fácil entender que ocurre depresión de la inmunidad, juzgada por la formación de rosetas T. Es posible también que el abatimiento de los mecanismos de defensa local de los pulmones, presente en el alco-

hólico crónico,<sup>35</sup> contribuya a la evolución grave de la tuberculosis pulmonar, independientemente de los cambios inmunológicos, que parecen ser más notorios en las etapas agudas de alcoholismo.<sup>12,15-17</sup>

Un dato importante es el hecho de que en los dos grupos de alcohólicos, no tuberculosos y tuberculosos, la ingestión de alcohol se inició en varios casos antes de la edad de 20 años, hecho frecuente que ya ha sido señalado en México;<sup>32</sup> si bien el promedio de edad fue de 41 años en los grupos II y III, en los cirróticos fue de 46, lo cual confirma que se requiere cierto tiempo para que la cirrosis se instale.<sup>18</sup> En los alcohólicos, la elevada frecuencia de tuberculosis avanzada con formas cavitarias y diseminadas coincide con los estudios de otros países.<sup>35,27,30,33,34</sup>

## REFERENCIAS

- Williams, K.: *Medical consequences of alcoholism*. IV. *Infectious diseases*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 252:342, 1975.
- Lenzini, L., Rottoli, P. y Rottoli, L.: *The spectrum of human tuberculosis*. Clin. Exp. Immunol. 27:230, 1977.
- Bathnagar, R.; Malaviya, S.; Narayahan, S.; Rajgopalan, P.; Kumar, R. y Bharadwaj, O. P.: *Spectrum of immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis*. Am. Rev. Resp. Dis. 115:207, 1977.
- Freedman, S. D. y Kongsharn, D. L.: *Immunobiology of tuberculin hypersensitivity*. Chest 68 (Supl.):470, 1975.
- Malaviya, A. N.; Sehgal, K. L.; Kumar, R. y Dingley, H. B.: *Factor of delayed hypersensitivity in pulmonary tuberculosis*. Am. Rev. Resp. Dis. 112:49, 1975.
- Bernal, M. A.; Cueva, J. y Cicero, R.: *La producción del factor inhibidor de la migración celular en pacientes tuberculosos según el tipo de lesión pulmonar*. GAC. Méd. Méx. 114:541, 1975.
- Escobar, A.: *Conceptos actuales sobre la respuesta inmune en la tuberculosis*. Rev. Invest. Salud Púb. (Méx.) 35:175, 1975.
- Al-Tawil, N. G. y Thewaini, A. J.: *Study of the immunological status of patients with pulmonary tuberculosis*. Scand. J. Immunol. 3:33, 1978.
- Cicero, R.; Bernal, M. A.; Celis, M. E.; De la Escosura, G.; Olivares, A. y Pacheco, C.: *Estudio inmunológico en el tuberculoso resistente al tratamiento específico*. Rev. Invest. Clin. (Méx.) 31:259, 1980.
- Daniel, T. M.: *The immunology of tuberculosis*. Clin. Chest Med. 1:189, 1980.
- Mihas, L. A.; Bull, D. M. y Davidson, C. S.: *Cell-mediated immunity to liver in patients with alcoholic hepatitis*. Lancet 1:951, 1975.
- Young, G. P.; Van Der Weyden, M. B.; Rose, I. S. y Dudley, F. J.: *Lymphopenia and lymphocyte transformation in alcoholics*. Experientia 35:268, 1978.
- Bernal, M. A.; Salazar Mallén, M.; Rivas, G. C.; Cerecedo, V.; Larraza, O. y Albores Saavedra, S. J.: *La respuesta inmune celular in vivo en el enfermo alcohólico crónico*. GAC. Méd. Méx. 114:125, 1978.
- Anónimo: *Tuberculosis and the alcoholic*. Lancet 2:460, 1978.
- Johnson, M. C. y Bowey, E.: *An analysis of patients with active tuberculosis who required admission to a medical intensive care unit*. Am. Rev. Resp. Dis. 115:127, 1977.
- Young, G. P.; Dudley, F. J. y Van Der Weyden, A. M.: *Suppressive effect of alcoholic liver disease sera on lymphocyte transformation*. Gut 20:833, 1979.
- Kawanishi, H.; Tavassolic, H.; McDermott, R. P. y Sheagren, J. N.: *Impaired concanavalin A-inducible suppressor T-cell activity in active alcoholic liver disease*. Gastroenterology 80:510, 1981.
- Popper, H.: *Pathologic aspects of cirrhosis*. Am. J. Pathol. 87:228, 1977.
- Swenson, W. M. y Morse, R. M.: *The use of a self-administered alcoholism screening test (SAAST) in a medical center*. Mayo Clin. Proc. 50:204, 1975.
- Catalona, W. J.; Taylor, P. T. y Chretien, P. B.: *Quantitative dinitro-chlorobenzene contact sensitization in a normal population*. Clin. Exp. Immunol. 12:325, 1972.
- Soborg, M.: *The leukocyte migration technic for in vitro detection of cellular hypersensitivity in man*. En: *In vitro methods of cell mediated immunity*. Blomst, B. R. y Glade, P. R. (Eds.) Nueva York, Academic Press. 1971, p. 289.
- Kaplan, E. y Clark, C.: *Improved rosetting assay for detection of human T lymphocytes*. J. Immunol. Meth. 5: 131, 1974.
- Waithe, W. I. y Hirshhorn, K.: *Lymphocyte response to activators*. En: *Cellular immunology*. Weir, D. M. (Ed.) Oxford, Blackwell Scientific. Publ. 1978, vol. 2.
- Mujkerjee, C. M.: *Reactivation of pulmonary tuberculosis in New South Wales*. Med. J. Aust. 217:33, 1978.
- Master, K.: *Complications of tuberculosis in East Harlem, N.Y. City*. Am. Rev. Resp. Dis. 113:411, 1976.
- Bailey, W. C.; Sellers, C. A.; Sutton, P. D.; Sheeby, T. W. y Maetz, H. M.: *Tuberculosis and alcoholism*. Chest 73 (Supl.):183, 1978.
- Hudolin, V.: *Medical consequences of alcoholism. Tuberculosis and alcoholism*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 252:342, 1975.
- Amecua, M. E.; Bernal, M. A. y Escobar, G. A.: *Producción in vitro de LIF con dosis bajas de PPD*. Rev. Invest. Salud Púb. (Méx.) 35:197, 1975.
- Nikolov, G. D.: *Changes in cell mediated immune reactions dependent on the form and development of pulmonary tuberculosis*. Folia Med. (Plova IV-URSS) 30:15, 1978.
- Cross, F. B.; Long, M. V.; Bahner, A. S. y Snider, D. E. Jr.: *Rifampin-isoniazid therapy of alcoholic and non alcoholic tuberculosis patients in a U.S. Public Health Service cooperative therapy trial*. Am. Rev. Resp. Dis. 122:349, 1980.
- Bona, G.; Audibert, F.; Juy, D. y Chedid, L.: *Cell suppression in PPD induced blast-specific response of human peripheral blood lymphocytes*. Clin. Exp. Immunol. 26:258, 1976.
- Natera, G. y Orozco, C.: *Opiniones sobre el consumo de alcohol en una comunidad semi-rural*. Salud Púb. Méx. 23:473, 1981.
- Nikolaev, I. S.; Zueva, L. A. y Patsenker, I. I.: *Out-patient treatment of persons with pulmonary tuberculosis abusing alcoholic beverages*. Probl. Tuberc. (URSS) 54:54, 1976.
- Kiblawi, S. S. O.; Jay, S. J.; Stonehill, R. B. y Norton, J.: *Fever response on patients on therapy for pulmonary tuberculosis*. Am. Rev. Resp. Dis. 123:20, 1981.
- Heineman, H. O.: *Alcohol and the lung*. Am. J. Med. 63:81, 1977.

## RECONOCIMIENTO

Al doctor José Miguel Casanova del Departamento de Informática y Bioestadística del Instituto Nacional de Cardiología, por su ayuda en el estudio estadístico de los datos presentados en este trabajo.