

Características de la tuberculosis en un hospital general durante los años 1993-1998. Análisis de las resistencias y coinfección por el VIH

Luis Caminal Montero, Luis Trapiella Martínez, Mauricio Telenti Asensio^a y José Fernández Bernaldo De Quirós

Servicios de Medicina Interna 2 y Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. ^aHospital Central de Asturias. Oviedo.

FUNDAMENTO. Se analizan las características epidemiológicas, clínicas y la coinfección por el VIH, así como la sensibilidad a los fármacos tuberculostáticos de los casos de tuberculosis atendidos en nuestro centro.

PACIENTES Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo de los casos observados de tuberculosis entre los años 1993 y 1998 en un hospital de tercer nivel.

RESULTADOS. En el período de estudio se diagnosticaron 268 casos de tuberculosis, con una disminución progresiva de la incidencia desde 1995. Entre la población penitenciaria también se halló una reducción de casos de tuberculosis, sin que se detectaran casos de resistencias. En la población estudiada, sólo presentaban resistencia a alguno de los fármacos antituberculosos estudiados (isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomycin) 8 aislados (3,27%). También se observó una tendencia a disminuir las resistencias desde 1995, sin que se detectaran nuevos casos en los últimos 2 años. La tasa de resistencia primaria a la isoniacida fue del 1,3% y sólo hubo 4 casos de multiresistencia, dos de los cuales fallecieron. La tasa de coinfección por VIH fue del 38,8%. En el 39% de los casos la forma de presentación fue exclusivamente pulmonar, mientras que en el 25% fue diseminada.

CONCLUSIONES. Se observó un descenso de casi el 50% de los casos de tuberculosis en el periodo de estudio. La tasa de coinfección por VIH fue del 38,8%, una de las más altas de la bibliografía, lo que hace aconsejable incluir una serología de VIH en el protocolo de estudio de la tuberculosis. Dada la baja prevalencia de resistencias detectada recomendamos un tratamiento antituberculoso con 3 fármacos.

Palabras clave: tuberculosis, VIH, resistencia, multiresistencia.

Characteristics of tuberculosis in a general hospital during the period 1993-1998. Analysis of resistance and HIV coinfection

AIM. The epidemiologic and clinical characteristics, presence of HIV coinfection, and sensitivity to tuberculostatic drugs were analyzed in a series of tuberculosis patients attended in our center.

PATIENTS AND METHODS. Retrospective study of tuberculosis cases attended in a third-level hospital from 1993 to 1998.

RESULTS. During the study period, 268 cases of tuberculosis were diagnosed in our center. A progressive decrease in the incidence of this disease has occurred since 1995. Among the jailed population, we also found a decrease in cases of tuberculosis and there were no cases of resistance. In the total population, only 8 isolates (3.27%) showed resistance to some of the antituberculosis drugs studied (isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin). A tendency toward a decrease in resistance was also observed starting from 1995, with no new cases detected in the last two years. There was a 1.3% rate of primary resistance to isoniazid. Multiresistance was detected in only 4 patients, two of whom died. The rate of HIV coinfection was 38.8%. In 39% of cases the form of presentation was exclusively pulmonary and in 25% it was disseminated.

CONCLUSIONS. There was a 50% decrease in tuberculosis cases during the period studied. The rate of HIV coinfection was 38.8%, one of the highest in the literature, indicating that HIV serology should be included in the protocol for studying tuberculosis in our setting. Given the low rate of resistance detected, we recommend a three-drug regimen for antituberculosis treatment.

Key words: tuberculosis, HIV, resistance, multiresistance.

Introducción

En los países industrializados, tras años de descenso sostenido de los casos de tuberculosis (TB), se observó a finales de la década de los ochenta un aumento de la incidencia y del número de casos resistentes, coincidiendo con la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Como era de esperar, dada la alta prevalencia de TB en nuestro medio, se pudo constatar una elevada tasa de coinfección por ambos

Correspondencia: Dr. L. Caminal Montero.
Servicio de Medicina Interna 2.
Hospital Central de Asturias.
Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. Asturias.
Correo electrónico: lcaminal@hcas.insalud.es

Manuscrito recibido el 8-05-2001; aceptado el 23-07-2001.

microorganismos. Así, en algunos lugares como Madrid, hasta un 36% de los pacientes con TB estaban coinfectados por VIH¹⁻⁴.

En los EE.UU., entre 1993 y 1996, de acuerdo con los Centers for Disease Control (CDC), el riesgo de presentar una TB por cepas resistentes a los antituberculosos era mayor en los pacientes con infección por VIH. Además, se comunicó un aumento de las tasas de resistencia a rifampicina (RIF) en sujetos con infección por VIH asociada a una mala adhesión al tratamiento antituberculoso y, en un pequeño número de casos, con el uso de rifabutina como profilaxis de la infección por *Mycobacterium avium complex*⁵. Según los CDC, las resistencias globales habían aumentado hasta un 14% y las resistencias a isoniacida (INH) y/o RIF hasta un 3,5%⁶. Recientemente, un estudio mundial reveló cifras de resistencias primarias del 2-41%, y entre el 5,3 y el 100% en aquellos que habían recibido tratamiento antituberculoso previo⁷.

La situación de las resistencias a los fármacos antituberculosos en cada área determina la elección y el número de éstos que deben incluirse en las pautas empíricas de tratamiento. En España se han publicado tasas de resistencias más bajas que en las series americanas; en la población negativa para el VIH, las tasas de resistencias primarias oscilan entre el 3,8 y el 8,2%⁸⁻¹¹, lo que puede sugerir que las recomendaciones terapéuticas propuestas por los CDC no sean adecuadas en nuestro entorno. Ahora bien, algunos de los estudios de resistencias han sido realizados en poblaciones atendidas por servicios de neumología, con escasa representación de las formas extrapulmonares y de los pacientes coinfectados por el VIH¹².

El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar las características de los casos de TB observados en el Hospital General de Asturias y su evolución temporal entre 1993 y 1998. Se determinó la prevalencia de resistencias en las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en ese período, y se valoró la repercusión de la coinfección por el VIH en los casos de TB, tanto en su forma de presentación clínica como en la mortalidad.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los casos de TB diagnosticados en pacientes ingresados en el Hospital General de Asturias (HGA) entre el 1 de enero de 1993 y el 31 diciembre de 1998. El HGA es un hospital de 430 camas, centro de referencia regional de cardiología, cirugía cardíaca y oncología, con unidad hospitalaria de desintoxicación para toxicómanos. Es, asimismo, hospital de referencia para el centro penitenciario regional de Asturias. Nuestro hospital está integrado por otros 2 hospitales, con servicios de microbiología independientes que procesan, entre otras, las muestras del servicio de neumología.

La identificación de los casos de TB se obtuvo del archivo de casos de TB del Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, que se realiza a través de 3 fuentes: a) casos confirmados bacteriológicamente por el laboratorio de microbiología; b) pacientes a los que se les dispensó medicación antituberculosa por el servicio de farmacia, y c) casos codificados como TB por el servicio de archivos. Se consideró como caso de TB la existencia de: a) confirmación bacteriológica; b) clínica compatible y existencia de granulomas caseificantes y/o la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes

(BAAR), y c) sospecha clínica y que el paciente recibiera tratamiento antituberculoso.

El protocolo de recogida de datos incluía: edad, sexo, residencia habitual, hábitos tóxicos, antecedentes patológicos, serología de VIH cuando se había realizado, localización y proceder diagnóstico, mortalidad y estudio de sensibilidad de las cepas de *M. tuberculosis*.

Las muestras biológicas remitidas para el estudio de micobacterias fueron descontaminadas por el método de acetilcisteína-NaOH¹³. Para el diagnóstico en visión directa se utilizó la tinción de auramina-rodamina. Tras su procesamiento, las muestras se sembraron en el medio de Löwenstein-Jensen y en el sistema radiométrico semiautomatizado BACTEC TB (Becton Dickinson Instrument Systems, Towson MD, EE.UU.). Cuando existió crecimiento, se confirmó la presencia de BAAR mediante la tinción de Ziehl-Neelsen y se realizó un diagnóstico de presunción de *M. tuberculosis complex* mediante el test de NAP¹⁴. Para la identificación definitiva de *M. tuberculosis* se utilizaron los test de niacina, nitrato reductasa y resistencia al ácido 2-tiofeno-2-carboxílico¹⁵.

Se consideró una sola cepa por paciente y episodio. Las pruebas para determinar la sensibilidad a los fármacos antituberculosos se realizaron a partir de cultivos jóvenes de *M. tuberculosis* crecidos en medio de Löwestein-Jensen o en medio de Coletos. El método empleado fue una versión modificada del método de las proporciones inicialmente descrito por Canetti¹⁶. La sensibilidad a INH (0,2 µg/ml), RIF (1,0 µg/ml), ETB (7,5 µg/ml) y SM (2 µg/ml) fue analizada utilizando el medio de Middlebrook 7H11^{17,18}. Todos los aislamientos que presentaron alguna resistencia fueron enviados al Centro Nacional de Referencia de Micobacterias de Majadahonda para confirmar los resultados y completar los estudios de sensibilidad, en particular a la pirazinamida. En todos los casos en que se detectaron resistencias se revisó específicamente la historia para valorar el antecedente de tratamiento antituberculoso previo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS. La comparación entre las distintas variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la χ^2 . Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Entre 1993 y 1998 se diagnosticaron 268 casos de TB. En uno no se pudo revisar la historia clínica. Se detectó una coinfección por el VIH en 102 pacientes (38,8%). El diagnóstico fue clínico y/o histológico en 24 casos (8,9%), mientras que en los 244 restantes el diagnóstico fue microbiológico. En el 30% de los enfermos se observaron BAAR en visión directa. Se estudió la sensibilidad a fármacos antituberculosos en 243 cepas.

El número de casos de TB ha ido descendiendo de forma paulatina desde el año 1995, hasta casi la mitad de los casos en el último año analizado (fig. 1). El 70,1% de los casos fueron varones. La distribución por edades queda reflejada en la figura 2.

Las formas de presentación clínica de la TB fueron: 109 pulmonares (40,7%), 90 extrapulmonares (33,6%) y 68 diseminadas (25,4%). En los pacientes con infección VIH asociada, la forma de presentación más común fue la diseminada (49,5%).

El 15,6% (n = 41) de los pacientes había presentado un episodio previo de TB. De ellos, sólo 13 (31%) habían recibido un tratamiento antituberculoso adecuado, 13 (31%) no habían recibido ningún tratamiento y 16 (38%) un tratamiento inadecuado según las recomendaciones actuales. De los 4 pacientes multirresistentes, sólo uno había recibido tratamiento previo. De todos los pacientes tuberculosos, el 6% tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el 1,9% recibía

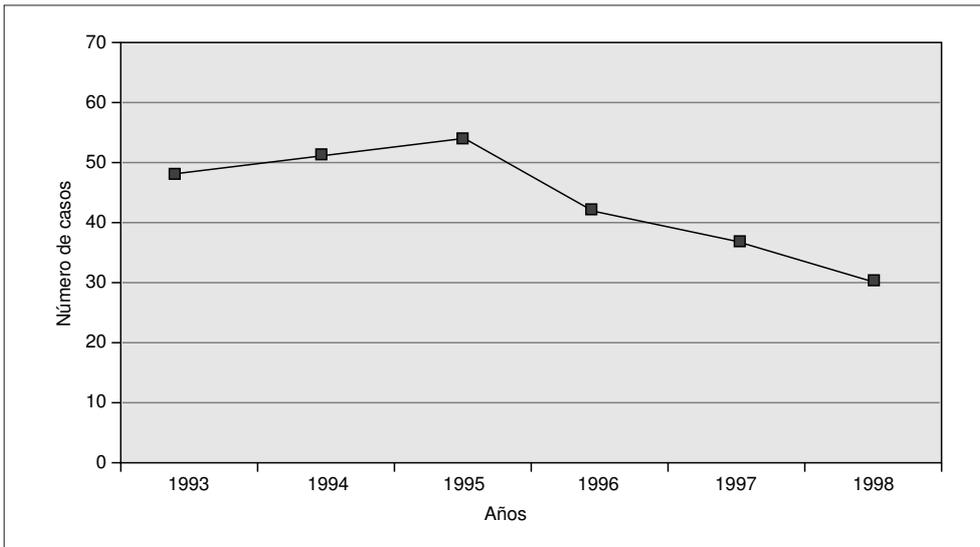


Figura 1. Número de casos anuales de tuberculosis.

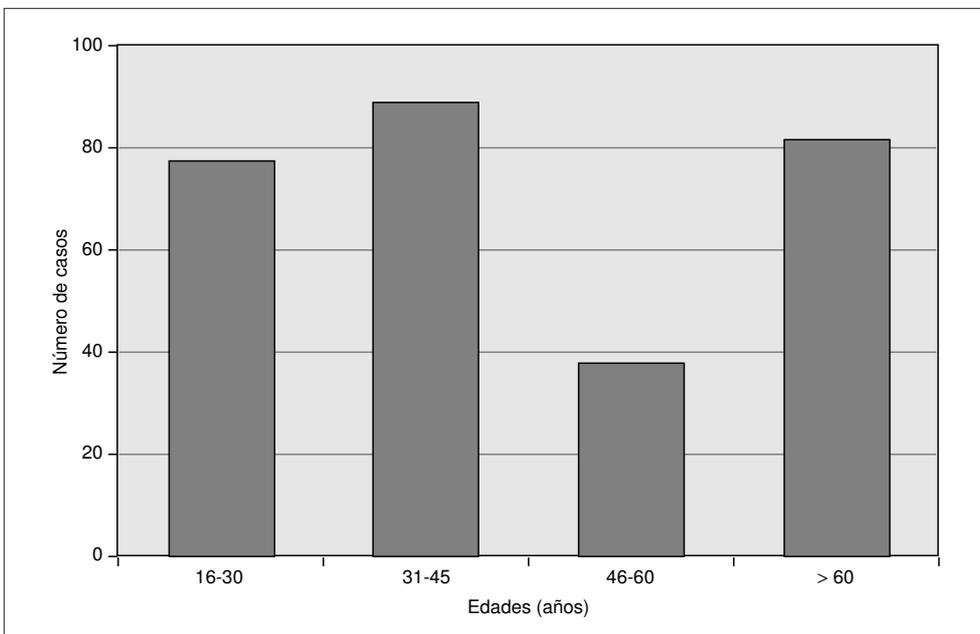


Figura 2. Edad de presentación de los casos.

fármacos inmunosupresores, el 6% estaba diagnosticado de una neoplasia y el 6% eran alcohólicos, sin que hubiera asociación estadísticamente significativa entre estas variables y la resistencia a fármacos antituberculosos.

Fallecieron a causa de la TB el 6,7% de los pacientes (18 pacientes). Dentro del grupo de pacientes positivos para el VIH fallecieron el 8,8%, mientras que entre los inmunocompetentes lo hicieron el 5,5%, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. La mortalidad entre los pacientes infectados por cepas multiresistentes fue del 50%, y entre los infectados por el resto de cepas fue del 6,1%, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Cuando se analiza la mortalidad según las formas de presentación se aprecia que fallecieron 5 pacientes con afectación pulmonar (27,7% del total de muertes), 3 con afectación extrapulmonar (16,6%) y 10 con

tuberculosis diseminada (55,5%), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

El 38,8% de los casos (102 pacientes) estaban coinfectados por el VIH. La mayoría de ellos (83%) tenía como factor de riesgo para la adquisición de esta infección vírica el consumo de drogas por vía parenteral. El 34% (91 pacientes) del total de pacientes tuberculosos eran usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP); de éstos, sólo en el 11% no se conocía si estaban infectados por el VIH en el momento del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa. De los pacientes UDVP, el 46% procedía de la prisión provincial. A lo largo de los 6 años sólo hubo 2 pacientes con recaídas, sin que se observaran resistencias en ellos.

De todos los pacientes, 48 (18%) fueron referidos del Centro Penitenciario Regional, observándose una disminución del número de enfermos penitenciarios en los

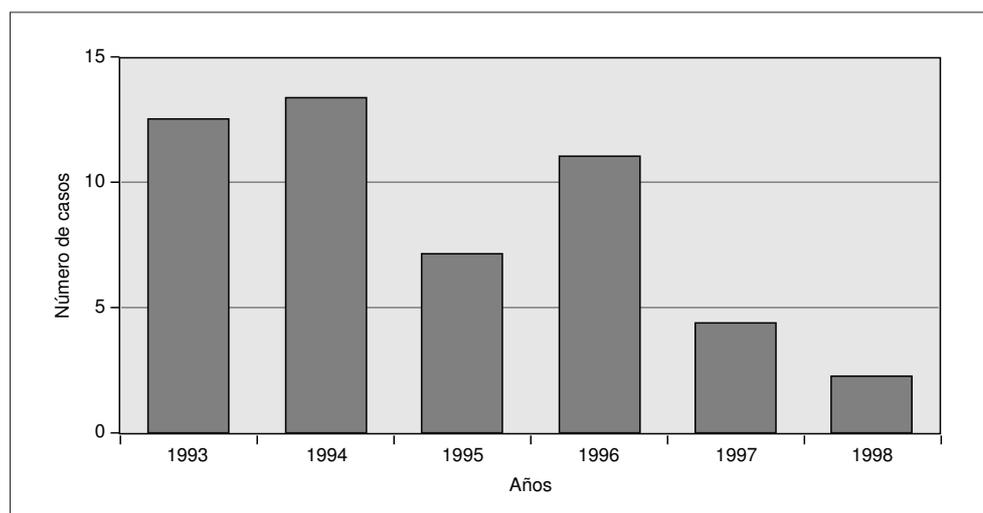


Figura 3. Casos de tuberculosis del centro penitenciario.

últimos años (fig. 3). En los últimos 3 años todos los pacientes tuberculosos provenientes de la prisión fueron positivos para el VIH.

La tasa de resistencia primaria a la INH fue del 1,12%. Los patrones de resistencia y características de los casos se exponen en las tablas 1 y 2. Sólo el 1,5% (4 pacientes) presentaron multirresistencia. La incidencia global de resistencia a uno o más fármacos (excluidos 2 casos de resistencia a pirazinamida [PZ] en *M. bovis*, que corresponden a resistencias naturales) fue del 3,27% (8 casos). La multirresistencia se correlacionó con la infección VIH o el ser UDVP (tabla 2).

Discusión

Los informes de las autoridades sanitarias de países de nuestro entorno ponen de manifiesto un descenso del número de casos de TB en los últimos años. Así, los CDC refieren para los EE.UU. una disminución de casos del 34% desde 1992^{19,20}. En España, y referido a la TB en sujetos positivos para el VIH, el Centro Nacional de Epidemiología²¹ constata un descenso importante desde 1996, tanto en el número de casos de TB pulmonar como extrapulmonar. También en España, en la población general, se han comunicado hechos similares para la TB²². Desde 1995, venimos observando un descenso paulatino de los casos de TB en la población atendida en el HGA hasta casi el 50% en 1998. Este descenso se apreció tanto en la

TABLA 1. Patrones de resistencia de los aislamientos

Patrón de resistencia	Número de aislamientos
ST	3
PZ	2
INH, RIF	4
ST, ETB	1

ST: estreptomycin; PZ: pirazinamida; INH: isoniazida; RIF: rifampicina; ETB: etambutol.

población general como en la positiva para el VIH y fue igualmente ostensible en la población referida desde el centro penitenciario regional.

Al aumento paulatino de los casos de TB que se observó en la década de los ochenta hasta mediados de los noventa contribuyó de forma decisiva la infección por el VIH. En el presente estudio, el 38,8% de los pacientes estaban coinfectados por el VIH; éste es un valor elevado, aunque similar al 35,2% calculado por el grupo TIR para Madrid en el año 1996²³. Este porcentaje difiere del atribuido por la Dirección Regional de Salud Pública del Principado de Asturias a nuestra comunidad para los años 1989-92, que fue del 6,4%²³. Esta discrepancia podría deberse, al menos en parte, a las características de la población atendida en nuestro hospital, con un alto porcentaje de pacientes UDVP y penitenciarios.

La resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos de primera línea constituye uno de los

TABLA 2. Características de los casos de tuberculosis multirresistente

Caso	1	2	3	4
Año	1994	1995	1995	1996
Edad	36	38	28	35
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Varón
VIH	Sí	Sí	Sí	No
Linfocitos CD4	< 50	< 50	< 50	-
Diagnóstico	Cultivo*	Visión directa*	Visión directa	Visión directa
Patrón resistencias	INH, RIF	INH, RIF, ST	INH, RIF	INH, RIF
Localización	Diseminada	Diseminada	Pulmonar	Pulmonar
Tratamiento	Antituberculosos	Antituberculosos	Antituberculosos	Cirugía
Evolución	Fallecimiento	Fallecimiento	Curación	Curación

*Diagnóstico multirresistencia *post mostem*. ST: estreptomycin; PZ: pirazinamida; INH: isoniazida; RIF: rifampicina; ETB: etambutol.

principales factores de riesgo de fracaso terapéutico. La resistencia global a fármacos antituberculosos en nuestra serie ha sido del 3,27%, valor en el límite inferior al aportado por otros grupos de trabajo nacionales (3,6-14,7%)^{8,9}. También hemos observado, a partir del año 1995, una tendencia a la disminución de las resistencias globales, sin que se hayan detectado nuevos casos en los últimos 2 años. Estas cifras contrastan con nuestros datos históricos; por ejemplo, entre los años 1979-1983, en los aislados de nuestro centro se observaban resistencias globales del 58%²⁴.

Pese a la cautela que conlleva un estudio retrospectivo, la resistencia primaria a la INH hallada en nuestra población fue del 1,12%, una de las menores cifras referidas en la bibliografía nacional, que oscilan entre el 1,7 y 8,8%^{11,12,25}; nuestros datos de resistencias primarias a INH no difieren de forma importante de los publicados previamente. Por otra parte, la ausencia de un incremento en las resistencias primarias en la población con infección VIH es un hecho que ya ha sido señalado con anterioridad¹¹.

Las resistencias a antituberculosos que hemos detectado son sorprendentemente bajas, si se tiene en cuenta el elevado porcentaje de población de riesgo para su desarrollo: positivos para el VIH, UDVP y penitenciarios (39, 34 y 18%, respectivamente). No hemos hallado ningún caso de resistencia entre la población penitenciaria, y estos resultados contrastan con los obtenidos en el Hospital General Penitenciario de Madrid²⁶, donde han hallado tasas de resistencias globales del 9% y multiresistencias del 4%. El número decreciente de TB en sujetos de origen penitenciario observado se debe, probablemente, a la existencia de un programa de búsqueda sistemática con radiografía de tórax y baciloscopia, que permite un diagnóstico y tratamiento de casos paucisintomáticos de forma ambulatoria y a la introducción de los tratamientos antirretrovíricos de alta eficacia, que han conseguido disminuir la incidencia de las enfermedades oportunistas²⁷.

Al analizar el patrón de resistencias (tabla 1), no se detectó ninguna cepa con resistencia aislada a INH o RIF, aunque sí cuatro con resistencias combinadas a RIF y INH (multiresistencias). Los únicos 2 casos de resistencia a PZ correspondieron a 2 cepas de *M. bovis*, que poseen resistencia natural a dicho fármaco. Por último, 3 cepas fueron resistentes a estreptomycin (ST) y una a ST-etambutol (ETB); la ST es un fármaco que habitualmente no se incluye en los tratamientos antituberculosos habituales.

La tasa de cepas multiresistentes de nuestra serie fue del 1,5%, cifra relativamente elevada si la comparamos con otras de la bibliografía; por ejemplo, en la ciudad de Barcelona se obtuvo una cifra de multiresistencia del 0,5% a lo largo de los años 1995 y 1996⁶ y en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, entre los años 1991 y 1997, ésta fue del 0,18%⁸. Sin embargo, nuestro porcentaje fue menor del 5% comunicado por hospitales de Madrid, donde se incluían centros de referencia⁴. La explicación de estas diferencias podría estar en la población de estudio, en nuestro caso con un alto porcentaje de sujetos positivos para el VIH, así como de UDVP con mal medio social y frecuentemente con escasa adhesión a las recomendaciones terapéuticas.

Diversos estudios han constatado una asociación entre la aparición de cepas resistentes y determinadas variables como la edad, inmigración, hepatopatías, lesiones pulmonares cavitadas y, fundamentalmente, tratamientos antituberculosos previos²⁸. En nuestro trabajo, las formas pulmonares representaron únicamente el 40,7% de los casos, a diferencia de los resultados de otras series publicadas y nuestros datos históricos. Así, por ejemplo, en un hospital terciario de Valencia, el 78% de los pacientes se presentaron como TB pulmonares, siendo positivos para el VIH sólo el 22%²⁸. Otras series de TB en pacientes positivos para el VIH hallaron afectación exclusivamente pulmonar en el 50%²⁹ y presentación diseminada en el 75% de los pacientes³⁰. En nuestro hospital, las formas de presentación de la TB se han modificado en la última década, pasando las formas pulmonares del 85,5 al 39%, lo que atribuimos fundamentalmente a la coinfección por el VIH³¹. En nuestros pacientes positivos para el VIH, la TB se presenta en grupos etarios jóvenes y asociada al UDVP, siendo la forma clínica diseminada la más común.

A pesar de disponer de tratamientos efectivos, la TB sigue siendo una causa de muerte para algunos pacientes, lo cual se atribuye a retrasos en el diagnóstico, a la coinfección por el VIH y otras causas de comorbilidad o la infección por cepas tuberculosas multiresistentes³². Los datos de mortalidad por TB referidos en la bibliografía española en la década de los ochenta, cuando todavía no se había manifestado en toda su magnitud la pandemia del VIH, oscilaban entre el 2,9 y el 4,6%³³. En nuestra serie, la mortalidad fue del 6,7%, sensiblemente más alta, pero similar a datos publicados de manera más reciente, que varían entre el 7,5 y el 6,6%^{34,35}.

El pronóstico de nuestros pacientes tuberculosos fue en general bueno, pese a tener incluido un porcentaje significativo de TB diseminadas en pacientes severamente inmunodeprimidos. Esto contrasta con los datos de los CDC, que refieren una mortalidad en los pacientes positivos para el VIH con TB 4 veces superior a los no infectados por el VIH⁴. El pronóstico de los pacientes infectados por cepas resistentes a INH o a ST es bueno, y empeora significativamente cuando la cepa de *M. tuberculosis* es resistente a RIF o es multiresistente³⁶. En nuestra serie, el pronóstico de los pacientes multiresistentes fue muy grave, con una mortalidad del 50%. No se observaron brotes epidémicos en relación con nuestros pacientes infectados por cepas multiresistentes.

En nuestro país, la TB es la enfermedad oportunista más frecuente indicativa de sida³⁷. A pesar de que hemos apreciado un descenso en el número de casos de TB en los últimos años, persiste una elevada tasa de coinfección por el VIH, lo que obliga a seguir insistiendo en las medidas de control y vigilancia, en particular en la población de más riesgo, como en la positiva para el VIH, UDVP y presidiarios.

Bibliografía

1. Hamburg MA, Frieden TH. Tuberculosis transmission in the 1990. *N Eng J Med* 1994;330:1750-1.
2. Bouza E, Martín-Escapa C, Bernaldo de Quirós JLC, Martínez Hernández D. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:785-7.

3. Havlir DV, Barnes PF. Patients with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1999;340:367-73.
4. Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente en Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (Octubre de 1993-abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996;106:1-6.
5. Centers for Disease Control. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998;47:1-58.
6. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, Dansbury KG, Kelly GD, Driver CR et al. Nationwide survey of drug resistant tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994;271:665-71.
7. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Prieder HL, Bustreo F. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Eng J Med* 1998;338:1641-9.
8. García Vázquez E, Esteban J, de Górgolas M, Fernández Guerrero ML. Infección por *Mycobacterium tuberculosis* resistente en una población hospitalaria. Estudio longitudinal de casos incidentes en la Fundación Jiménez Díaz (1991-1997). *Rev Clin Esp* 1999;199:564-8.
9. Miralles P, Moreno Guillén S, Parras Vázquez F, Cosín Ochaíta J, Cercenado Mansilla E, Ortega Calderón A, et al. Tuberculosis resistente a fármacos en un hospital general. *Rev Clin Esp* 1996;196:21-3.
10. Ausina V, Riutort N, Viñado B, Manterola JM, Ruiz Manzano J, Rodrigo C, et al. Prospective study of drug-resistant tuberculosis in a spanish urban population including at risk for HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:105-10.
11. Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y candente en la actualidad. *Med Clin (Barc)* 1996;106:15-8.
12. Caminero de Luna JA, González García A, Rodríguez de Castro F, Juliá Sardá G, Fernández Sánchez JM, Cabrera Navarro P. Epidemiología de las resistencias bacilares en la isla de Gran Canaria. *Arch Bronconeumol* 1991;27: 17-22.
13. Kubica GP, Dye WE, Cohn ML, Middlebrook G. Sputum digestion and decontamination with N-acetyl-cystine-sodium hydroxide for culture mycobacterr. *Amer Rev Resp Dis* 1963;87:284-6.
14. Laszlo A, Siddiqi SH. Evaluation of a rapid radiometric differentiation test for the *Mycobacterium tuberculosis* complex by selective inhibition with p-nitro-a-acetylaminob-b-hydroxypropiphenone. *J Clin Microbiol* 1984;19:694-8.
15. Vestal AL. Procedures for the isolation and identification of mycobacteria. HEW Publication No. (CDC) 77-8230. Atlanta, 1975.
16. Canetti G, Fox W, Khomeko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs. *Bull WHO* 1969;41:21-43.
17. Inderlied CB. Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectrums of activity, mechanism of action and resistance, and assays for activity in biological fluids. En: Lorian V, editor. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1991.
18. Sommers HM, Good RC. *Mycobacterium*. En: Lennet EH, Balows A, Hausler Jr WJ, Shadomy HJ, editores. *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1985.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, 1997. July 1998. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/tb>
20. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States. 1999 Surveillance reports. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/tb>
21. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Situación a 30 de Septiembre de 1999. *Bol Epidemiol Semanal* 1999;7:57-68.
22. De March Ayuela P. La tuberculosis resistente en Madrid. La coinfección de tuberculosis y sida. *Med Clin (Barc)* 1996;107:357-8.
23. Área de Trabajo "Tuberculosis e infecciones respiratorias" (TIR), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Estado de la infección y la enfermedad tuberculosa en España, año 1996.
24. Moreno A, Cimadevilla R, Yáñez B, Leiva P, Fleites A, Santos MJ. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en Asturias: análisis de 600 casos. 1er Congreso de la SEIMC, Sevilla, 1984.
25. Álvarez D, Valle JM, Martino MV, Gordo P, Carreira J, Valdés L. Estudio de las resistencias primarias a fármacos antituberculosos en Galicia. *Arch Bronconeumol* 1994;30:297-300.
26. Chaves F, Dronza F, Ortega A, Alonso-Sanz M, López Cubero L, González-López A, et al. Tuberculosis resistente en una población reclusa durante el periodo 1991-1993. *Med Clin (Barc)* 1995;104:85-8.
27. Castilla Catalán J, Guerra Romero L, Cañón Campos J, Nogueir Zambrano I, Parras Vázquez F. Descenso de la incidencia de tuberculosis siguiendo a la introducción de nuevos tratamientos frente al VIH. *Rev Clin Esp* 1999;199:186-7.
28. Cremades Romero MJ, Menéndez Villanueva R, Santos Durántez M, Martínez García MA, Fernando García D, Perpiñá Tordera M. Características de la tuberculosis en un hospital terciario durante los años 1993-1996. Influencia de la coinfección por el VIH. *Arch Bronconeumol* 1998;34:333-8.
29. Grupo de trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)* 2000;114:530-7.
30. Canueto Quintero J, Bascañana Quirell A, Vergara de Campos A, Torres Tortosa M, Escribano Moriana JC, Sánchez Porto A, et al. Características clínicas y evolutivas de la tuberculosis extrapulmonar/diseñada en los pacientes con SIDA. Estudio de 103 casos diagnosticados en la provincia de Cádiz. *Rev Clin Esp* 1994;194:87-97.
31. Telenti Asensio M, Fernández B de Quirós J, Susano R, Santos Rionda MJ. Incidencia y localización de la tuberculosis en un hospital general (1982-1990). *Med Clin (Barc)* 1993;101:199.
32. Golpe Gómez R, Cifrián Martínez JM, Fernández Rozas SM, Fernández Infante B, Marín Martínez B, Alonso Martín MA. Características de los pacientes fallecidos por tuberculosis. *An Med Interna (Madrid)* 1999;16:65-8.
33. De March Ayuela P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991;97:463-72.
34. García Páez JM, Daza R, Ramos A, Millán I. Tuberculosis en 1991. Estudio hospitalario. *Rev Clin Esp* 1993;193:225-8.
35. García Ordoñez MA, Colmenero JD, Valencia A, Pérez Frías J, Sánchez González J, Orihuela F, et al. Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España. *Med Clin (Barc)* 1998;110:51-5.
36. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* 1989;10:341-53.
37. Castilla J, Gutiérrez A, Ramos B, Camarero M, Burgoa M, Nogueir I. Patrón de las enfermedades diagnósticas de SIDA en adultos y adolescentes en España, 1988-1993. *Med Clin (Barc)* 1996;106:246-50.