



EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RESISTENCIAS BACILARES EN LA ISLA DE GRAN CANARIA

J.A. Caminero Luna, A. González García*, F. Rodríguez de Castro, G. Juliá Sardá, J.M. Fernández Sánchez y P. Cabrera Navarro

Sección de Neumología y *Sección de Microbiología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

Durante 1988 se estudiaron 102 pacientes con tuberculosis confirmada bacteriológicamente a los que se realizó una detallada recogida de datos y un seguimiento bacteriológico a lo largo del tratamiento. Todos los enfermos tenían cultivo positivo de las distintas muestras estudiadas, realizándole a todos ellos estudio de sensibilidad *in vitro*. Se encontraron cepas resistentes a uno o más fármacos en el 14,7 % de los enfermos, siendo este porcentaje superior en los 13 que habían recibido previamente tratamiento antituberculoso (38,4 %) que en los 89 que no referían este dato (11,2 %). La resistencia fue más elevada en las 80 cepas aisladas a partir de muestras respiratorias (16,2 %) que en las 22 aisladas de muestras de otras localizaciones (9 %). Los fármacos que aportaron mayor resistencia primaria fueron la estreptomycin (6,7 %) e isoniazida (5,6 %), siendo este último fármaco el que presentó la tasa más elevada de resistencia secundaria (30,7 %), seguido de rifampicina (23 %) y estreptomycin (23 %). De todos los factores analizados en los pacientes, tan sólo dieron tasas de resistencia más elevada que fueran estadísticamente significativas, el grupo de enfermos que habían recibido tratamiento previo ($p < 0,01$). Los pacientes que eran portadores de enfermedad pulmonar cavitaria, los alcohólicos y los que referían contacto cercano con tuberculosos mal tratados aportaron mayores tasas de resistencia, aunque no tuvieron significación estadística. No se encontraron resistencias entre los 9 pacientes portadores de anticuerpos anti-VIH ni en los 4 afectados de SIDA (grupo no representativo). No se demostró influencia de la resistencia primaria a los distintos fármacos en el resultado final del tratamiento estándar de 9 meses empleado.

Arch Bronconeumol 1991; 27:17-22

Introducción

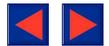
Las dos mayores causas de fracasos terapéuticos en la tuberculosis (TB) las constituyen la mala "compliance" por la larga duración del tratamiento y la existencia de resistencias (R) a los fármacos antituberculosos. En la clínica diaria se sospecha que un tuberculoso presenta R cuando no responde al trata-

Epidemiology of bacilar resistances in Gran Canaria island

This study analyzed clinical data and bacteriologic response to treatment in a series of 102 patients with tuberculosis diagnosed by bacteriologic examination during 1988. All patients exhibited positive culture test in the studied samples and in all instances an *in vitro* sensitivity test was performed. Resistant strains to one or more antibiotic were found in 14.7 % of patients. This percentage was higher in 13 patients who previously received antituberculous treatment (38.4 %) than in 89 who did not receive this treatment (11.2 %). Resistance was higher in the 80 strains isolated from respiratory samples (16.2 %) than in the 22 strains isolated from samples of other origin (9 %). Antibiotic drugs with higher primary resistance were streptomycin (6.7 %) and isoniazid (5.6 %). Secondary resistance was 30.7 % for isoniazid and 23 % for rifampicin and streptomycin. Among all clinical variables analyzed the presence of previous antituberculous treatment was associated with a statistically significant increased resistance ($p < 0,01$). Although not significantly patients with cavitary pulmonary tuberculosis, alcoholism, and those with close contact with insufficiently treated tuberculous patients had a tendency to show increased resistance values. There were no resistances in the 9 patients with anti-HIV antibodies nor in the 4 patients with AIDS (non representative group). Primary resistance to the different antibiotics appeared to not influence the final result of the conventional treatment established during a period of 9 months.

miento con los fármacos y dosis a las que lo hace un enfermo cuya población bacilar es sensible^{1,2}. Sin embargo, puede existir R a uno o más fármacos y el enfermo curar con una pauta de tratamiento correcta, incluso aunque alguno de estos fármacos se estuviera utilizando en la asociación terapéutica. Ello puede ser debido a que el resto de las drogas pueden suplir la acción de la sustancia resistente o al distinto comportamiento *in vitro* e *in vivo* de alguno de los fárma-

Recibido el 10-7-1989 y aceptado el 3-7-1990.



cos¹. Resistencia primaria (RP) actualmente se define como aquella que presentan las cepas aisladas de enfermos que nunca recibieron tratamiento con fármacos antibacilares. Resistencia secundaria (RS) o adquirida es la que aparece en enfermos ya tratados, en su mayoría consecuencia de regímenes quimioterápicos incorrectos³. Esta historia de tratamiento previo es el factor que condiciona las mayores tasas de R, aunque también parece demostrado que estas R son igualmente más frecuentes en pacientes originarios de extremo oriente, en los que son de origen latinoamericano y en los grupos más jóvenes de población¹.

El presente trabajo prospectivo lo hemos realizado con los siguientes objetivos: valorar el estado actual de las R bacilares a fármacos antituberculosos en la isla de Gran Canaria, intentar identificar los factores que más frecuentemente se asocian con la aparición de R en nuestra población y estudiar la influencia de la R primaria en el resultado final del tratamiento con la pauta estándar de nueve meses empleada por nosotros. El hecho de realizar este trabajo en una isla con una población cercana a los 700.000 habitantes, con una incidencia de TB de 32,26 casos por 100.000 habitantes⁴ y con una historia importante de tratamientos incorrectos en el pasado, nos parece de indudable valor epidemiológico.

Material y métodos

Durante el año 1988 se estudiaron 102 pacientes con diagnóstico de TB activa confirmada bacteriológicamente. A todos ellos se les realizó una detallada encuesta epidemiológica que incluía edad, sexo, estado civil, profesión, hábitos, conocimiento de vacunación BCG, estado tuberculínico previo, historia de contacto con pacientes tuberculosos tanto en el medio intra como en el extrafamiliar, posibles factores de riesgo de TB, historia de tratamiento antituberculoso previo y antecedentes personales de enfermedad. Se les pautó un régimen de tratamiento estándar que incluía isoniazida (INH) y rifampicina (RIF) durante nueve meses, con un refuerzo inicial con etambutol (EMB) durante los dos primeros meses, todos ellos administrados a dosis habituales. Todos los enfermos fueron revisados clínica y bacteriológicamente en el segundo, cuarto, sexto y noveno mes de tratamiento, efectuando control radiológico en el cuarto y noveno mes.

Los 102 pacientes tenían realizado cultivo de distintas muestras en medio de Lowenstein-Jensen. En todos estos cultivos se identificaban colonias de micobacterias no cromógenas de crecimiento lento que bioquímicamente dieron positivas las pruebas de la niacina y la de la reducción de los nitratos y negativa la prueba de la catalasa caliente. Fueron, por lo tanto, identificadas como colonias de *Mycobacterium tuberculosis*. A todos estos cultivos se les realizó estudio de sensibilidad *in vitro* para los siguientes fármacos: INH, RIF, EMB, estreptomycin (SM) y ácido paraaminosalicílico (PAS). Para este estudio de sensibilidad se empleó el método de las proporciones descrito por Canetti, Rist y Grosset en 1963⁵, en el que la R se mide por un método cuantitativo basado en la concentración y en la proporción crítica. La concentración crítica utilizada para INH fue de 0,2 g/ml, para RIF de 40 g/ml, para SM de 4 g/ml, para EMB de 2 g/ml y para PAS de 0,5 g/ml. La proporción crítica usada para establecer el criterio de R fue del 10 % para SM y del 1 % para el resto de los fármacos.

La significación estadística se realizó mediante la prueba del Chi cuadrado con corrección de Yates.

Resultados

De los 102 pacientes estudiados, 89 (87,2 %) no habían recibido tratamiento antituberculoso previo

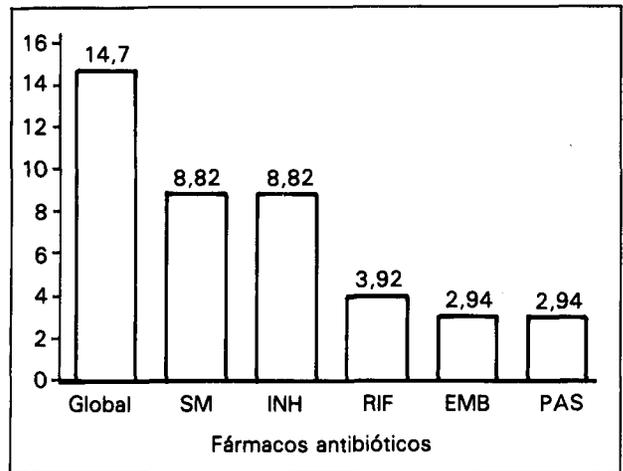


Fig. 1. Resistencias bacilares; pacientes: 102 (Las Palmas 1988).

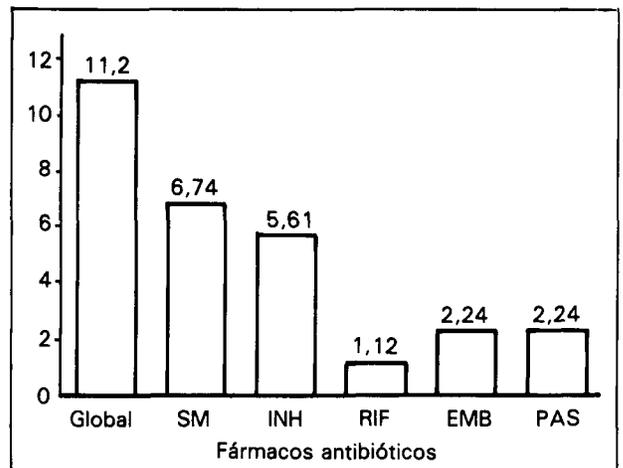


Fig. 2. Resistencias primarias; pacientes: 89 (Las Palmas 1988).

por lo que se incluyeron en el estudio de RP. Los trece enfermos restantes referían historia de haber recibido algún fármaco en el pasado por lo que se les incluyó en el grupo de RS. Se encontró R a uno o más fármacos en 15 de los 102 pacientes (14,7 %), correspondiendo 10 de ellos al grupo de los 89 que no habían recibido tratamiento previo (RP: 11,2 %) y los cinco restantes al grupo de los 13 anteriormente tratados (RS: 38,4 %). Ochenta de las cepas (78,5 %) correspondían a cultivos de muestras de origen respiratorio, encontrándose R en el 16,2 % de ellas (RP: 36,3 %). Las 22 cepas restantes (21,5 %) fueron aisladas de muestras de origen extrapulmonar, presentando R a uno o más fármacos el 9 % de ellas.

La R global de cada uno de los cinco fármacos testados se muestra en la figura 1. La RP y la RS de cada uno de ellos se expresa en las figuras 2 y 3. En el grupo de la R global, los fármacos que presentaron mayor tasa de R fueron INH y SM (8,8 %), seguido por RIF (3,92 %) y EMB y PAS (2,94 %). La mayor RP la aportó la SM (6,74 %) con una tasa ligeramente

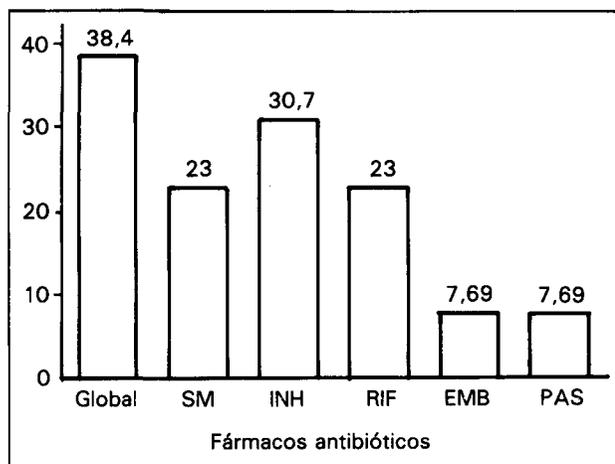


Fig. 3. Resistencias secundarias; pacientes: 13 (Las Palmas 1988).

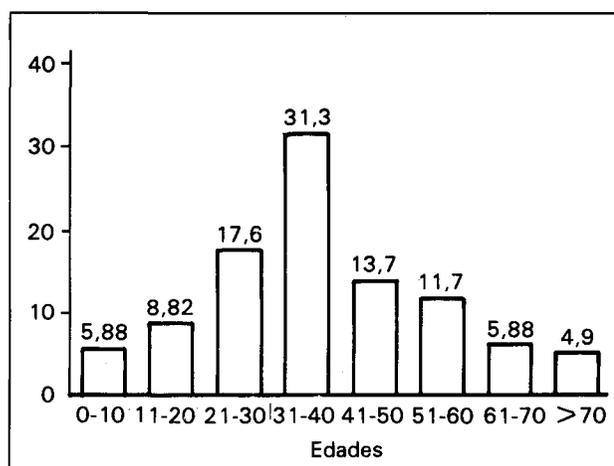


Fig. 4. Distribución por edades de 102 pacientes.

superior a la presentada por INH (5,6 %) y muy por encima de las presentadas por EMB (2,24 %), PAS (2,24 %) y RIF (1,12 %). Sin embargo, en los pacientes con historia de tratamiento previo, la mayor R se encontró en INH (30,7 %), seguido de RIF y SM (23 %). Se encontró R a un solo fármaco en siete cepas (seis en el grupo de RP y una en el de RS), a dos fármacos en cuatro (dos en cada uno de los grupos) y a tres o más fármacos en otras cuatro cepas (dos en RP y dos en RS).

En la distribución por edades de los 102 enfermos, detallada en la figura 4, destaca el 63,6 % con una edad menor de 40 años. En los 15 enfermos con R no hubo predominio con respecto a ningún grupo de edad. Ochenta fueron varones (78,5 %) y 22 mujeres (21,5 %), perteneciendo las 15 cepas resistentes a 12 varones (80 %) y tres mujeres (20 %).

En la tabla I se exponen las variables más importantes analizadas en los 89 enfermos incluidos en el estudio de RP, presentando por separado los porcentajes de R obtenidos en cada uno de los grupos estu-

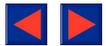
diados y en el resto de los enfermos. Los trece pacientes con RS son un número escaso y no presentaban predominio de ninguna de las variables. En nuestra serie no hubo pacientes de origen asiático ni latinoamericano, ni tampoco de raza negra. Presentaron RP seis de los 28 enfermos portadores de enfermedad pulmonar cavitaria (21,4 %), cinco de los 29 alcohólicos (17,2 %), cuatro de los 25 pacientes (16 %) que referían contacto cercano con tuberculosos en los que se puso probar un mal tratamiento realizado en el pasado (en su mayoría monoterapia real o encubierta), siete de los 52 fumadores (13,4 %), uno de los 10 diabéticos (10 %), uno de los 10 enfermos menores de 14 años (10 %), tres de los 31 que eran marginados sociales (9,67 %) y ninguno de los nueve pacientes portadores de anticuerpos anti-VIH, ni de los cuatro que cumplían criterios de SIDA. De todas las variables analizadas, tan sólo tuvo significación estadística la historia de tratamiento previo ($p < 0,01$). Los pacientes VIH positivos también dieron resultados estadísticamente significativos, pero el grupo no resultaba representativo.

Se trató de investigar la importancia de la RP en el resultado final del tratamiento estándar de nueve meses utilizado en todos los pacientes que no habían recibido tratamiento previo. De los 89 pacientes de este grupo, se pudo realizar seguimiento a 76 (85,4 %). De éstos 76 enfermos, 69 (90,8 %) presentaban cultivos negativos a los 2 meses y sólo dos casos (2,6 %) continuaban con cultivos positivos a los 4 meses. Estos dos pacientes no presentaban RP y los habían negativizado a los 6 meses.

De los 102 casos estudiados, tres fueron éxitos (2,94 %). De ellos, sólo uno falleció por su TB al tratarse de un multiresistente con múltiples tratamientos previos realizados de forma irregular. Otro enfermo falleció por complicaciones de su SIDA y el otro por padecer un carcinoma broncogénico concomitante.

Discusión

La aparición de R a fármacos del *Mycobacterium tuberculosis* se ve facilitada por una serie de condiciones. Todos los autores son unánimes al destacar que estas R son mucho más frecuentes entre los pacientes con historia de tratamiento antituberculoso previo, máxime si éste ha sido incorrectamente pautado o administrado³. En este sentido, son casos extremos los que ocurren en zonas del lejano oriente, donde algunos preparados antitusígenos llevan asociado INH^{5,6}, o países como Vietnam y Corea, donde los fármacos antituberculosos se venden sin ninguna prescripción y la sobremedicación es una práctica habitual⁷. Hechos como este provocan que determinadas zonas del mundo (fundamentalmente Asia y Latinoamérica) presenten unos altos índices de RS^{6,8-10} y condicionan que las tasas de RP sean más elevadas¹. Por este motivo, aparte de la historia de tratamiento previo, los otros dos grandes factores asociados a una mayor frecuencia de aparición de R son el origen asiático en primer



lugar y el origen latinoamericano en segundo. Son múltiples los estudios efectuados en estas regiones, o en otras zonas con gran número de inmigrantes de estos países, que han demostrado una elevada tasa de RP^{7, 11-16}. Entre ellos hay que destacar el trabajo de Cowley y Briney⁷ con pacientes vietnamitas en los que encuentran una RP del 71 % para SM y del 64 % para INH y el de Kim et al¹¹ con enfermos coreanos en los que obtienen una RP global del 30,6 %. Esta cifra es del 26 % en los pacientes con TB peruanos estudiados por Black et al¹³ y del 23 % en los tuberculosos procedentes de Haití que entraban por el sur de Florida (EE.UU.) estudiados por Pitchenik et al¹⁴.

Como era de esperar, en nuestros pacientes la RS fue mucho más elevada que la RP, pero el escaso número de cepas testadas para el grupo de RS hace que su influencia sobre la cifra de R global sea igualmente escasa. Quizá por esto, nuestro 14,7 % de R global puede ser una cifra minimizada, similar a la aportada en países como Francia¹⁷, Canadá^{18, 19} o algunas zonas de Estados Unidos²⁰; y muy inferior a las tasas de extremo oriente^{6, 8}, Latinoamérica²¹ y comarcas del sur de Estados Unidos, donde la población hispana es elevada^{9, 14-16, 22}.

La cifra de RP aportada por nuestros 89 enfermos (11,2 %) es una tasa elevada con respecto a España y demás países industrializados. Así, en Estados Unidos, Kelly et al²³ comunicaban que esta RP la presentaban el 6,9 % de los 12.157 cultivos estudiados procedentes de todos los estados de EE.UU. y Kopanoff et al²⁴ sobre 3.146 cultivos de este mismo país encontraban que esta cifra era del 8,6 %. Cheung¹⁸, en Canadá, comunicaba un 2,7 % para los nativos de este país y diversos estudios de Gran Bretaña^{25, 26} dan tasas inferiores al 5 %. Con respecto al resto de España, el Ministerio de Sanidad y Consumo dio un porcentaje de RP de 10,8 % en 1979²⁷, de 10,14 % en 1981²⁸, del 7,9 % en 1982²⁹ y del 9 % en 1983³⁰. Nuestra vecina isla de Tenerife reporta un 7,9 %³¹ y la tasa actual de Madrid se sitúa alrededor del 4 % solamente (comunicación personal del Dr. Ortega Calderón). Sin embargo, nuestras cifras de RP siguen siendo muy inferiores a las de los países asiáticos^{7, 11, 32} y latinoamericanos¹³⁻¹⁵, como hemos visto previamente.

Nuestros datos aportan una mayor R en las cepas aisladas a partir de muestras respiratorias (16,25 %) que en las procedentes de muestras extrapulmonares (9 %), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Este dato ha sido ya referido en la literatura^{9, 27} y puede estar relacionado con la menor población bacilar de las localizaciones extrapulmonares de la TB y, por lo tanto, con su menor capacidad de mutación¹.

Al analizar cada fármaco por separado resalta el 23 % de RS y RIF, cifra superior a la comunicada en otros trabajos de países desarrollados^{17, 19, 22}, pero inferior a la descrita por el Ministerio de Sanidad y Consumo para cepas de pacientes con historia de fracasos terapéuticos previos. Este organismo da unas cifras de RS a RIF del 50,2 % en 1979²⁷ y del 66 % en 1982²⁹). En cualquier caso, parece evidente el incremento en

TABLA I
Análisis de variables que pueden influir en la aparición de RP

	Enfermos		R. primaria	
	Número	%	Grupo estudiado (%)	Resto de enfermos (%)
1. Niños (menor 14 años)	10	11,2	10	11,4
2. Alcoholismo	29	32,5	17,24	8,3
3. Tabaquismo	52	58,4	13,4	8,1
4. Diabetes M.	10	11,2	10	11,4
5. Contactos*	25	28	16	9,4
6. Asociales	31	34,8	9,7	12
7. Enferm. pulmonar cavitaria	28	31,4	21,4	6,5
8. VIH	9	10	0	12,5
9. SIDA	4	4,5	0	11,7

* Pacientes que referían contacto con tuberculosos mal tratados (conocida monoterapia real o encubierta).

las R a este fármaco, secundario a la generalización de su uso, que está condicionando que ya existan trabajos que comunican elevada RP a RIF, como el 15 % aportado por Steiner et al³³ en su estudio sobre TB en niños o como el 5,2 % referido por Greene y Muthuswamy³⁴ en su trabajo sobre RP efectuado sobre un grupo de enfermos en los que el 78 % eran de raza negra. Estos últimos autores reportaron un elevado 40 % de RP global en los 124 cultivos estudiados.

La isla de Gran Canaria, por su situación geográfica y por la importancia de su puerto marítimo, posee una elevada población flotante constituida fundamentalmente por ciudadanos orientales y africanos de raza negra¹. Sin embargo, en nuestro grupo de estudio, no se encontraba ningún paciente de origen asiático ni latinoamericano ni de raza negra, por lo que estas variables no han influido directamente en las cifras obtenidas, siendo difícil precisar si han podido influir de forma indirecta a través del contagio de personas sanas.

Existe una casi total unanimidad al considerar que la RP es más frecuente en pacientes jóvenes y que su porcentaje disminuye con la edad de los enfermos^{12, 23, 33, 35}. Así, Glassroth et al¹² encuentran que este RP era del 16,9 % en los tuberculosos menores de 35 años y del 10,6 % para los mayores de esta edad y el Center for Diseases Control de EE.UU.³⁵ informa que el porcentaje de RP varía de un 13,1 % en niños menores de 10 años hasta un 2,3 % para adultos mayores de 90 años. Son destacables los trabajos llevados a cabo por Steiner et al^{33, 35} sobre RP en niños, encontrando en el más amplio de ellos³⁵ una RP a INH del 9,9 % y a SM del 9,2 %. Sin embargo, en nuestra serie, la RP no ha sido más frecuente en pacientes jóvenes.

Ben-Dov y Mason⁹ encontraron mayores tasas de RP en aquellos pacientes que presentaban radiografía de tórax con imágenes cavitarias, describiendo como esta RP oscilaba de un 12 % para enfermedad pulmonar no cavitaria y no historia de tratamiento previo, a un 71 % si presentaban ambos factores. Por su parte, Adler et al³⁶ hallaron mayores cifras de RP entre sus



pacientes alcohólicos y diabéticos que en el resto. Sin embargo, Aitken et al²⁰, no encontraron tasas más elevadas de esta RP en ninguno de los factores estudiados por ellos y que incluían raza, tratamiento anti-tuberculoso previo, contacto conocido con enfermos tuberculosos drogorresistentes, alcoholismo y pacientes marginados sociales. En la bibliografía no se han encontrado estudios sobre R en pacientes portadores de anticuerpos anti-VIH o afectados de SIDA. De todas las variables analizadas para RP en nuestro trabajo (tabla I), se encontraron mayores tasas en portadores de enfermedad pulmonar cavitaria, en alcohólicos, en pacientes que referían contacto cercano con tuberculosos que tenían historia de tratamientos irregulares y en fumadores importantes; siendo nula la tasa de RP en los nueve pacientes con VIH positivo y, por supuesto, en los cuatro enfermos afectados de SIDA. Sin embargo, ninguna de estas variables era valorable estadísticamente.

Ha sido motivo de controversia la importancia que podía tener la existencia de RP en el curso final del tratamiento. Sin embargo, parece aceptarse que con las actuales asociaciones farmacológicas tan bactericidas, la importancia de esta RP es escasa^{1, 37-39}. En este sentido son destacables los trabajos llevados a cabo por el Comité de Investigación de TB de Japón³⁸ confirmando estos términos. Nuestros datos confirman estos resultados, ya que los 10 pacientes con RP habían negativizado su cultivo antes del segundo mes de tratamiento, sin que se registrara ninguna recaída a lo largo de éste.

La mortalidad de nuestra serie confirma el hecho de que en la actualidad el enfermo tuberculoso muere con su TB, pero raramente fallece a causa de esta enfermedad⁴⁰.

Concluimos destacando como nuestras tasas de RP son elevadas con respecto al resto de España y del mundo desarrollado, probablemente en relación con una falta de uniformidad en los tratamientos pautados en las décadas pasadas. Quizás este motivo también justifique la elevada RS de RIF encontrada. Es también importante destacar las mayores tasas de RP encontradas en los pacientes portadores de enfermedad pulmonar cavitaria, en los alcohólicos y en los que referían contacto cercano con tuberculosos mal tratados; y la nula RP encontrada en pacientes portadores de anticuerpos anti-VIH o que estaban afectados de SIDA. Por último, reseñar la nula importancia de la RP en el resultado final del tratamiento estándar empleado en nuestro trabajo. Por lo tanto, según nuestros datos y desde el punto de vista terapéutico, no es justificable la realización sistemática de test de sensibilidad a los enfermos que no refieren historia de tratamiento antituberculoso previo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caminero Luna JA. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. *Med Clin Barc* 1989; 93:30-36.
2. Mitchison DA. What is drug resistance? *Tubercle* 1969; 50 (suppl.):44-47.
3. March P. Resistencias primarias y secundarias a las drogas antituberculosas. *Revista Iby* 1970; 2:137-174.
4. Caminero JA, Díaz F, Daryani RD, Alonso JL, Loro JF, Cabrera P. Epidemiología de la tuberculosis en la isla de Gran Canaria. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:A257.
5. Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par le methode des proportions. *Rev Tuberc Pneumol* 1963; 27:263-272.
6. Byrd RB, Fisk DE, Roethe Ram, Glover JN, Wooster LD, Wilder NJ. Tuberculosis in oriental immigrants. A study in military dependents. *Chest* 1979; 76:136-139.
7. Cowley R, Briney R. Primary drug resistant tuberculosis in Vietnam veterans. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101:703-705.
8. Wylder NJ, Gerace JE, Byrd RB, Nelson RA. Patterns of drug resistance in the tuberculosis oriental immigrant. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115 (suppl.):410.
9. Ben-Dov I, Mason GR. Drug-resistant tuberculosis in a southern California hospital. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1.307-1.310.
10. Barnes PF. The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:325-328.
11. Kim SJ, Kim SC, Bai GM. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis discovered in the fourth nation-wide tuberculosis prevalence survey in 1980 in Korea. *Tuberc and Resp Dis* 1982; 29:1-10.
12. Glassroth JL, Kilburn J, Snider DE, Kopanoff D. A survey of primary drug resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115 (suppl.):398.
13. Black W, Ganter B, Grybowski S, Sánchez-Hernández M, Hopewell P. Prevalence of initial bacillary resistance to antituberculosis drugs in peruvian patients with newly discovered tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131 (suppl.):A 225.
14. Pitchenik AE, Russell BW, Cleary T, Pejovic I, Cole C, Snider DE Jr. The prevalence of tuberculosis and drug resistance among haitians. *N Engl J Med* 1982; 307:162-165.
15. Schiffman PL, Ashkar B, Bishop M, Cleary MG. Drug-resistant tuberculosis in a large southern California hospital. *Am Rev Respir Dis* 1977; 1126:821-825.
16. Carpenter JL, Ornibene AJ, Gorby E, Neimes RE, Koch JR, Perkins WL. Antituberculosis drug resistance in south Texas. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:1.055-1.058.
17. Papillon F, Parrot R, Chretien J. Evolución de la resistencia de *M. tuberculosis* a los medicamentos antibacilares en la región parisiense de 1965 a 1985. *Bol Un Intern Tub* 1986; 61 (suppl.):69-70.
18. Cheung OT. Drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis. *Can Med Assoc J* 1975; 113:848-849.
19. Hershfield ED. Drug resistance-response to Dr. Shima. *Tubercle* 1987; 68 (suppl.):17-18.
20. Aitken ML, Sparks R, Anderson K, Albert RK. Predictors of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:831-833.
21. Pilheu JA, De Salvo MC. Relapses in pulmonary tuberculosis. Value of case history for the selection of the best regimen. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (suppl.):204.
22. Gordin F, Slutkin G, Geraghty M, Hawley P, Parker R. Primary and acquired antituberculous drug resistance in a predominately black veteran population. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131 (suppl.):A 224.
23. Kelly GD, Kilburn JD, Cauthen GM, Snider DE Jr, Good RC. Survey of tuberculosis primary drug resistance in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129 (suppl.):A 185.
24. Kopanoff DE, Kilburn JD, Glassroth JL, Snider DE Jr, Farer LS, Good RC. A continuing survey of tuberculosis primary drug resistance in the United States: March 1975 to November 1977. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:835-842.
25. Miller AB, Tall R, Fox W, Lefford MJ, Mitchison DA. Primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in Great Britain: second national survey 1963. *Tubercle* 1966; 47:92-107.
26. Thomas HE, Ayres JG. The Birmingham Tuberculosis Drug Resistance Register, 1956-1983. *Tubercle* 1986; 67:179-188.
27. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, Dirección General de Salud Pública. Tuberculosis (resistencia del *Mycobacterium tuberculosis*). *Boletín Epidemiológico Semanal* 1980; 1430:129-131.
28. Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección de Salud Pública. Vigilancia de la tuberculosis. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1982; 1539:118-119.



29. Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública. Vigilancia de *M. tuberculosis* y otras micobacterias-1982. 1983; 1597:209-211.
30. Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública. Vigilancia de *M. tuberculosis* y otras micobacterias-1983. Boletín Epidemiológico Semanal 1984; 1655:273-275.
31. Álvarez R, Sierra A, Dorecte J, Chiscano R, Dorta A, Camacho MI. Estudio de la resistencia inicial de *Mycobacterium tuberculosis* en Santa Cruz de Tenerife. *Enf Infecc y Microbiol Clin* 1987; 5:343-345.
32. Trivedi SS, Desai SG. Primary antituberculosis drug resistance and acquired rifampicin resistance in Gujarat, India. *Tubercle* 1988; 69:37-42.
33. Steiner P, Rao M, Mitchell M, Steiner M. Primary drug resistant tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:446-448.
34. Greene AB, Muthuswamy P. Primary drug resistance in tuberculosis in a black urban population. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125 (suppl.):172.
35. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Hunt J, Steiner M. A continuing study of primary drug-resistant tuberculosis among children observed at the Kings County Hospital Medical Center between the years 1961 and 1980. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:425-428.
36. Adler GA, Lynne-Davies P, Truant JP, Muller BF. Primary drug resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (suppl.):256.
37. Rey R. Evolución de la terapéutica de la tuberculosis pulmonar. En: Conclusiones de la XXIV Conferencia Mundial de la UICT, Madrid 1978.
38. Shimao T. Drug resistance in tuberculosis control. *Tubercle* 1987; 68 (suppl.):5-15.
39. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment, *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:264-268.
40. Mallofré C, Bomí JA, Palacín A, Cardesa A. Tuberculosis en España. Estudio necrópsico. *Med Clin* 1988; 90:735-738.