

CENTRO PROVINCIAL DE HIGIENE Y EPIDEMIOLOGÍA
SANTA CLARA, VILLA CLARA

IMPORTANCIA DEL LABORATORIO PROVINCIAL DE REFERENCIA EN EL
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS.

Por:

Dra. Kenia Rodríguez Villavicencio¹, Dra. Calixta Rosa Hernández Del Sol², Dra. Ivette Isabel Sánchez Rodríguez³, Emma Germana Truffin Truffin⁴, Lic. Hilda Dolores Roque de Escobar Martín⁵ y Dra. Rosa Isabel Bermúdez Alemán⁶

1. Especialista de I Grado en MGI y Microbiología. Hospital "Mártires del 9 de Abril". Sagua La Grande. Villa Clara.
2. Especialista de I Grado en Microbiología. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Villa Clara. Asistente. ISCM-VC.
3. Especialista de I Grado en Microbiología. Hospital "Mártires del 9 de Abril". Sagua La Grande. Instructora. Filial del ISCM-VC. "Lidia Doce Sánchez". Sagua La Grande. Villa Clara.
4. Especialista de I Grado en Microbiología. Hospital Provincial Docente "Mariana Grajales". Santa Clara.
5. Licenciada en Microbiología. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Villa Clara.
6. Especialista de I Grado en Microbiología. Hospital Provincial Docente "Dr. Celestino Hernández Robau". Santa Clara, Villa Clara.

Resumen

En el presente estudio se valoró el trabajo del Laboratorio Provincial de Referencia de Tuberculosis del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Villa Clara, en el año 2000, como parte del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en Cuba. Se analizaron muestras de pacientes con síntomas respiratorios por los métodos de baciloscopia y cultivo, en los que se identificó *Mycobacterium tuberculosis* y se determinó la sensibilidad de las cepas aisladas. Fueron diagnosticados 70 pacientes con tuberculosis pulmonar, todos adultos: 81,5 % mediante métodos microbiológicos (69,2 % por baciloscopia y 19,6 % por cultivo); por métodos clínicos radiológicos 17,1 % y 1,4 % por histodiagnóstico. En baciloscopia predominaron las codificaciones altas: 8 y 9 con 86,4 %. Al finalizar el segundo mes de tratamiento, 37 (84,1 %) baciloscopias se habían negativizado y al finalizar los meses cuarto y séptimo, una paciente mantuvo baciloscopia positiva. Se encontró resistencia al menos a una droga en cuatro cepas. No se halló multidrogorresistencia.

Descriptores DeCS:

TUBERCULOSIS/prevenición & control
PROGRAMAS NACIONALES DE SALUD
TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE
LABORATORIO

Subject headings:

TUBERCULOSIS/prevention & control
NATIONAL HEALTH PROGRAMS
LABORATORY TECHNIQUES AND
PROCEDURES

Introducción

La tuberculosis, enfermedad prevenible y curable, sigue constituyendo una importante amenaza para la salud pública, aunque hace varias décadas se conocen drogas y tratamientos eficaces, así como las medidas y procedimientos para su control. Actualmente existe un recrudecimiento de la enfermedad en el ámbito mundial. En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó el estado de emergencia global de la tuberculosis (TB), y exhortó a los gobiernos del mundo a priorizar la lucha contra esta enfermedad¹⁻³.

En los países en desarrollo, solo se puede alcanzar éxito en este empeño, dentro del marco de un Programa Nacional de Control de la TB (PNC-TB), el cual debe ser parte integrante de los servicios de salud de cada país^{4,5}.

En Cuba, es un programa descentralizado que se ejecuta desde el nivel local, se extiende a todas las unidades de salud y tiene como máxima prioridad reducir la morbilidad y la transmisión de la enfermedad, hasta conseguir su eliminación como problema de salud pública; ello se realiza mediante la aplicación del conjunto de medidas de eficacia comprobada, enmarcada en la estrategia DOTS (Sistema de tratamiento directamente observado), decretada por la OMS, donde se establece, entre otras condiciones para elaborar un Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, el desarrollo de una buena red de laboratorios de bacteriología que tenga establecido el control de la calidad³.

En nuestro país, los laboratorios provinciales de los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología (CPHE), funcionan como centros de referencia para el control de la calidad en cada provincia; de ahí se deduce la importancia de dichos laboratorios, pues solamente ellos disponen de medios diagnósticos fiables que permiten diagnosticar casos nuevos, seguir y controlar la eficiencia del tratamiento, así como la resistencia a los fármacos²⁻⁴. Por tanto, el laboratorio de bacteriología resulta una fuente importante de información al poseer los resultados de los estudios que se realizan a contactos, sospechosos, enfermos y convalecientes de esta enfermedad, en función de la vigilancia microbiológica y, además, consustancial a la epidemiológica.

Como principal propósito, pretendemos valorar el trabajo del Laboratorio Provincial de Referencia de la Tuberculosis del CPHE-VC, como parte esencial del PNC-TB en nuestro país, así como demostrar la importancia del mismo en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a los enfermos de tuberculosis pulmonar.

Métodos

En este estudio se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en la provincia de Villa Clara, en el año 2000.

Se analizaron muestras de esputo, contenido gástrico y lavado bronquial de pacientes sintomáticos respiratorios por los métodos de baciloscopia y cultivo para la búsqueda de BAAR, y la posterior identificación del *Mycobacterium tuberculosis* mediante pruebas bioquímicas, según los procedimientos de laboratorios normados³.

A las cepas aisladas de pacientes con baciloscopias positivas, recaídas, fracasos terapéuticos y crónicos, se les realizaron pruebas de sensibilidad a las drogas antibacilares en el Laboratorio Nacional de Referencia de Tuberculosis y Micobacterias del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" de Ciudad de La Habana, para lo cual se empleó el método de Canetti y otros⁶ (variante simplificada indirecta).

A los pacientes con baciloscopia positiva, se les realizó seguimiento bacteriológico con baciloscopia al finalizar el segundo, cuarto y séptimo meses de tratamiento.

Las fuentes para la investigación fueron los datos obtenidos en el Laboratorio Provincial y Nacional de Referencia, y los registros de pacientes tuberculosos del Departamento de Estadística del Sectorial Provincial de Salud Pública.

Los datos se resumieron en tablas con valores absolutos y porcentuales. Se aplicó la prueba de dependencia entre variables, así como la de hipótesis entre proporciones; ambas se usaron mediante el estadígrafo Chi cuadrado (χ^2) con una confiabilidad del 95 % ($\alpha = 0,05$).

Resultados

En la provincia de Villa Clara, durante el año 2000 se diagnosticaron 70 pacientes adultos con tuberculosis pulmonar, 81,5 % mediante métodos microbiológicos, 62,9 % por baciloscopia y 18,6 % por cultivo. Por evidencias clínico-radiológicas se realizó el diagnóstico a 12 (17,1 %) y se confirmó por histodiagnóstico un paciente (1,4 %) (tabla 1).

Tabla 1 Métodos diagnósticos de tuberculosis pulmonar.

Métodos diagnósticos	No. de pacientes	%
Microbiológico		
Baciloscopia	44	62,9 **
Cultivo	13	18,6
subtotal	57	81,5 *
Clínico-radiológico	12	17,1
Histodiagnóstico	1	1,4
TOTAL	70	100,0

* $\chi^2 = 38,76$ $p = 0,000$

** $\chi^2 = 2,54$ $p = 0,111$

Fuente: Datos del Laboratorio Provincial de Referencia. Estadística del Sectorial Provincial de Salud Pública de Villa Clara.

Al analizar las codificaciones de las baciloscopias positivas al momento del diagnóstico, encontramos que las codificaciones altas (8 y 9) predominaron significativamente ($p > 0,001$) con un 86,4 % (tabla 2), en tanto las codificaciones de los cultivos en pacientes con baciloscopia negativa fueron en mayor proporción bajos (1-5) y medianos (6-7) con 38,5 % para ambas, sin poder demostrarse diferencias significativas entre todas ellas ($p > 0,05$) (tabla 3).

Tabla 2 Codificaciones de las baciloscopias positivas al diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

Codificación	No. de pacientes	%
Baja (1-5)	0	0
Mediana (6-7)	6	13,6
Alta (8-9)	38	86,4
TOTAL	44	100

$\chi^2 = 34,81$ $p = 0,000$

Fuente: Datos del Laboratorio Provincial de Referencia.

Tabla 3 Codificaciones de cultivos en pacientes de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa.

Codificación	No.	%
Baja (1-5)	5	38,5
Mediana (6-7)	5	38,5
Alta (8-9)	3	23,0
TOTAL	13	100,0

$\chi^2 = 0,07$ $p = 0,795$

Fuente: Datos del Laboratorio Provincial de Referencia.

Los resultados de las baciloscopias positivas evolutivas durante el tratamiento de los pacientes con TB pulmonar relacionados con los esperados por el PNC-TB, se exponen en la tabla 4. Al concluir el segundo mes de tratamiento, solo 84,1 % de los pacientes tenían baciloscopia negativa; al

finalizar el cuarto mes, 97,7 % tenía resultados negativos. Idéntico porcentaje se encontró al término del tratamiento. Los resultados esperados por el PNC-TB son de 95 % al finalizar el segundo mes de tratamiento, 98 % para el cuarto mes y 95 % en el séptimo mes, al término de la terapia.

Tabla 4 Evolución de las baciloscopias positivas durante el tratamiento a pacientes con tuberculosis pulmonar.

Baciloscopias evolutivas	Baciloscopias				Porcentajes esperados por el PNC-TB
	Positivos		Negativos		
	No.	%	No.	%	
Al diagnóstico	44	100,0	0	0	0
Al finalizar el 2 ^{do} mes de tratamiento	7	15,9	37	84,1*	95,0
Al finalizar el 4 ^{to} mes de tratamiento	1	2,3	43	97,7	98,0
Al finalizar el 7 ^{mo} mes de tratamiento	1	2,3	43	97,7	95,0

$$*\chi^2 = 3,92 \quad p = 0,04$$

PNC-TB. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis

Fuente: Datos del Laboratorio Provincial de Referencia, Estadística del Sectorial Provincial de Salud Pública de Villa Clara.

Las pruebas de susceptibilidad a las drogas antibacilares fueron realizadas a 26 cepas de pacientes con baciloscopia positiva; ningún paciente había recibido tratamiento específico previamente.

En la tabla 5 se exponen los resultados de la resistencia primaria; se halló que 84,6 % de las cepas no tuvieron resistencia a ninguna droga y 15,4 % la mostró a un medicamento. No hubo multidrogorresistencia. La estreptomocina fue la única droga a la que mostró resistencia la cepa de M. tuberculosis.

Tabla 5 Resistencia primaria a drogas antituberculosas en pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva.

Comportamiento de la resistencia	No.	%
Sin resistencia	22	84,6
Con resistencia al menos a una droga	4	15,4
Con resistencia a isoniacida y rifampicina	0	0
TOTAL	26	100,0

Fuente: Datos del Laboratorio Provincial de Referencia.

Discusión

La metodología de diagnóstico de la tuberculosis no difiere de la que se utilizaba en el pasado, basada en la combinación de diferentes variables, como: antecedentes, síntomas clínicos, relación del paciente con otros casos de TB y los hallazgos microbiológicos asociados a la evidencia radiológica, anatomopatológica o ambas, pero muchos autores coinciden en que el diagnóstico definitivo se basa en la identificación específica del germen causal, Mycobacterium tuberculosis, aislado por cultivo o por su demostración directa^{2,7}.

La OMS, la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomiendan que se mantengan las técnicas tradicionales de diagnóstico en los programas modernos de control de la TB, o sea, la baciloscopia, y el cultivo^{3,4}. Los hallazgos en nuestro trabajo respecto a 62,9 % de los casos diagnosticados por baciloscopia, y 18,6 % por cultivo, son semejantes a los publicados por Borroto Gutiérrez y colaboradores⁸ en una revisión crítica de trabajos inéditos de TB en Cuba de 1984-1994; en ella se

observó que entre 67,3 % y 92 % de los pacientes fueron diagnosticados por baciloscopia, y entre 8 % y 28,6 % mediante cultivo.

La baciloscopia permite identificar a los pacientes eliminadores de bacilos en sus expectoraciones, los cuales constituyen la fuente más importante y habitual de contagio^{2,3}; de ahí la importancia de la detección y el diagnóstico temprano de los enfermos y de administrar el tratamiento correcto, para evitar la transmisión de la enfermedad^{2,4,7,9-11}. El PNC-TB en Cuba³ plantea que al menos 65% de los casos de TB pulmonar en adultos tienen baciloscopia positiva. En un estudio realizado en Brasil¹², más del 60 % correspondía a casos de baciloscopia positiva en forma pulmonar. El cultivo aumenta la posibilidad del diagnóstico bacteriológico confirmado en un 20 % o más; al constituir una técnica de mayor sensibilidad, es capaz de lograr un diagnóstico más precoz y frecuente en personas con lesiones radiológicas sospechosas y baciloscopia negativa^{4,13}, lo que fue corroborado en nuestra investigación al ser diagnosticados por cultivo 18,6 % de los pacientes.

Si bien el hallazgo del bacilo de Koch es un elemento de certeza, de ningún modo podrá eliminarse el diagnóstico de tuberculosis pulmonar por su sola ausencia en los exámenes repetidos, si la clínica y los exámenes radiológicos hacen pensar en dicha enfermedad³, ya que es un hecho conocido la relativa frecuencia con que ciertos tuberculosos no expectoran bacilos, o lo hacen intermitentemente y en muy escasa cantidad¹³; esto explica el 17,1 % de los casos que diagnosticamos por el método clínico-radiológico. El número de bacilos encontrados en una baciloscopia es muy importante como elemento de información, dada su relación con el grado de contagiosidad del paciente, severidad de la enfermedad y tipo de lesión pulmonar. Por esta razón, la baciloscopia debe ser, no solo cualitativa, sino también cuantitativa^{3,4}.

El espectro clínico de la enfermedad varía, desde un proceso indoloro que se detecta fortuitamente hasta uno explosivo que amenaza la vida, o una enfermedad fatal; en la mayoría de los casos comienza de forma insidiosa y poco alarmante, por lo que pueden pasar varios meses hasta que se llegue al diagnóstico de certeza^{2,13} todo lo cual se relaciona con la demora del paciente en acudir a consulta; ello justifica el predominio de codificaciones altas encontradas en la baciloscopia al momento del diagnóstico de nuestros pacientes. Otro factor que consideramos que haya influido es que se ha comprobado la presencia de estigmas y prejuicios en la población sobre la enfermedad, que influyen en que las personas no busquen atención temprana¹⁴. Estudios realizados en Cuba⁸ hallaron que hubo demora del paciente en asistir a consulta y, además, en establecerse el diagnóstico. Otros investigadores también informan el predominio de baciloscopias en codificaciones altas en el momento del diagnóstico^{9,15}.

El cultivo es una técnica de mayor sensibilidad que la baciloscopia; basta que existan más de 10 bacilos/ml de muestra para que sea positiva, y constituye el diagnóstico de certeza de la enfermedad^{2,3}. Solo en el cultivo y en la identificación del agente causal pueden diferenciarse otras manifestaciones no tuberculosas producidas por micobacterias^{2,3}; además, este es necesario para poder realizar las pruebas de sensibilidad y controlar la exactitud de los diagnósticos hechos mediante baciloscopia^{2,4}; esta última también se realiza evolutivamente durante el tratamiento para evaluar la eficacia del mismo^{2,3}; al finalizar el segundo mes de tratamiento, el 95 % de los pacientes deben tener baciloscopia negativa, según recomienda el PNC-TB en Cuba³. En nuestro estudio, solo 84,1 % lograron negativizar sus esputos en este período; se mantuvieron positivos siete pacientes, de los cuales, tres pertenecían a instituciones cerradas, lo que pudiera estar relacionado con los resultados obtenidos por las características peculiares de este tipo de población que incluye, entre otras, la indisciplina e irregularidades ante el tratamiento antituberculoso. Varios autores aseveran que después de dos semanas de terapia se produce una reducción marcada en el número de bacilos y negativización del esputo^{8,16}.

Mediante el tratamiento continuado se destruyen más organismos y se eliminan menos, de forma que si el número de estos no disminuyera, se debe pensar en la posibilidad de una resistencia; si al finalizar el cuarto mes de iniciado el tratamiento la baciloscopia se mantiene positiva, se considera un fracaso terapéutico³. En nuestro trabajo, en una paciente fracasó el tratamiento, lo que atribuimos a la mala cooperación de la misma por ser alcohólica y tener hábitos higiénico-sanitarios inadecuados; esto la llevó a finalizar el séptimo mes con baciloscopia positiva, a pesar de haberse iniciado un retratamiento.

Borroto Gutiérrez y colaboradores⁸ también informaron fracasos terapéuticos en Cuba entre 0,6 % y 1,6 % en los años 1984 y 1994 respectivamente. El tratamiento antituberculoso en nuestro país se realiza aplicando la estrategia DOTS recomendada por la OMS, que además de que posibilita

altas tasas de curación, es eficaz para prevenir nuevas infecciones, así como la multidrogorresistencia, y por su alta efectividad en las intervenciones de salud^{3,16}.

La vigilancia de la resistencia a los tratamientos antituberculosos es una recomendación de los organismos internacionales y regionales de salud, como prioridad para identificar las áreas donde surge y se disemina el fenómeno de resistencia¹⁷.

Cuba es uno de los países que participa en la encuesta global que coordina la OMS/UICter sobre resistencia, por lo que la determinación de la misma en cepas circulantes en todo el país es una tarea fundamental del PNC-TB³. Esta se realiza a todos los casos de TB pulmonar con baciloscopia positiva, fracasos terapéuticos, recaídas y enfermos crónicos. Los resultados de los estudios de resistencia primaria a drogas antituberculosas varían en los distintos países y evidencian que cuando los programas son eficaces en sus acciones de control y aplican la estrategia DOTS desde hace cierto número de años, las tasas de prevalencia de resistencia a los medicamentos, en particular la multidrogorresistencia, son muy bajas y no constituyen un problema para el control de la TB en sus respectivos países^{11,18}.

La multidrogorresistencia se ha catalogado como un fenómeno emergente que constituye una amenaza creciente para el control de la TB en la región^{18,19}. El predominio de la resistencia a la estreptomina fue observado dentro y fuera del país. Borroto Gutiérrez y colaboradores⁸ encontraron en un estudio de la década de 1984-1994 en Cuba, por cientos de resistencia a la droga entre 7,3 - 72,7 %. En Villa Clara, en un estudio de TB fármaco-resistente en los años 1998-2000²⁰, se encontró 45,28 % de resistencia primaria y 75 % de resistencia secundaria; la estreptomina fue la droga de mayor resistencia y no se encontró multidrogorresistencia. En nuestra Investigación se detectaron cuatro pacientes con resistencia al menos a una droga, que fue la estreptomina (15,4 %); no se halló multidrogorresistencia.

Summary

The work of the Reference Provincial Laboratory for Tuberculosis Control of the Provincial Center of Hygiene and Epidemiology of Villa Clara province was assessed during the year 2000 as part of the National Program for Tuberculosis Control in Cuba. Samples from patients with respiratory symptoms were studied using the bacilloscopy and culture in which Mycobacterium tuberculosis was found and isolated strain sensibility was determined. 70 adult patients were diagnosed with pulmonary tuberculosis: 81.5% using microbiologic methods (69,2% with bacilloscopy and 19,6% with culture); 17,1% and 1.4% using radiological clinical methods and histodiagnosis, respectively. High codifications predominated in bacilloscopy: 8 and 9 with 86,4%. At the end of the second month of treatment 37 (84,1%) bacilloscopies had become negative and at the end of the fourth and seventh months, one patient kept positive bacilloscopy. Resistance was found at least to one drug in four strains. Multidrug resistance was not found.

Referencias bibliográficas

1. Respuesta de la OPS al peligro de las enfermedades infecciosas emergentes. Rev Panam Salud Pública. 2000;7:278-82.
2. Montero Cardoso E, Suárez Moreno O, Valdivia Álvarez JA. Micobacterias. En: Llop Hernández A, Valdés Dapena M, Vivanco MM, Zuazo Silva JL. Microbiología y parasitología médicas vol. 1. La Habana: Ciencias Médicas; 2001. p.363-85.
3. Marrero Figueroa A, Cairaras L, Valdivia Álvarez JA, Montero Cardoso E, González Ochoa E, Torres Peña R, et. al. Programa nacional de control de la tuberculosis. Manual de normas y procedimientos. La Habana: Ciencias Médicas; 1999.
4. Ernason D, Jentgens H, Oberhoffer M, Rieder H, Rovillon A, Salamao A, et. al. Guía de la tuberculosis para los países de alta prevalencia. París: UICter; 1996.
5. Hernández G, Gómez MJ. The bacteriologic techniques used to diagnose mycobacterial infection. Acta Cient Veniez. 2001;52;(Suppl):23-5.

6. Canetti G. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drugues antibacillaires pour la méthode des proportions. méthodologie, éritere de resistencia, resultats ineterpretations. *Rev Tub Pneum.* 1963;27:217-72.
7. Knigge A, Morr H, Kilian A. Tuberculosis and HIV/AIDS epidemics. Opportunities for cross support eschborns. Germany: Deutsche Gesellschaft für technische Zusammenarbeit (GTZ) GmbH; 2000.
8. Borroto Gutiérrez S, Aramas Pérez L, González Ochoa E. Revisión crítica de trabajos inéditos sobre tuberculosis, Cuba, 1984-1994. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 1997;35:74-84.
9. Chin DP, Crane CM, Ya Diulm, Sun SJ, Agraz R, Taylor S, et. al. Spread of mycobacterium tuberculosis in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *JAMA.* 2000;283:2968-74.
10. Preventing and controlling tuberculosis along the Mexico-United States border. *Rev Panam Salud Pública.* 2001;9:196-201.
11. Yagi T, Yamagishi F, Sasaki Y, Hamaoka T, Kuroda F, Higurashi H. Clinical analysis of multidrug-resistant tuberculosis. *Kekkaku.* 2001;76:7117-21.
12. Sousa WV, Ximenes R, Albuquerque MFM, Lapa TM, Portugal JL, Lima MLC, et. al. The use of socioeconomic factors in mapping tuberculosis risk areas in city of north-eastern Brazil. *Pan Am J Public Health.* 2000;8:203-5.
13. Auxina Ruiz, Cárdenas Iglesias J. Tuberculosis. En: Farreras Valenti P. *Medicina interna* 14 ed. Madrid: Harcourt; 2000. p. 120-6.
14. Corona Aguilera AE, Morales Casas G, Chalgub Moreno AM, Armas Pérez L, Acosta Cabrera OS, González Ochoa E. Conocimientos, percepciones y prácticas de grupos de poblaciones respecto a la tuberculosis 1994-1996. *Rev Cubana Med Trop.* 2000;52:110-4.
15. Lawn SD, Frimpong EM, Al-Ghusein H, Achecimpong JW, Uttley AH, Butcher PD, et al. Pulmonary tuberculosis in Kumasi, Ghana: presentation, drug resistance, molecular epidemiology and outcome of treatment. *East Afr Med.* 2001;20:92-7.
16. Organización Mundial de la Salud. Guía de enfermería para la aplicación de la estrategia DOTS/TAES. Programa regional de tuberculosis. OMS/OPS 1999. *Rev Enf IMSS.* 2002;10:31-4.
17. WHO. Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. Alliance for the prudent use of antibiotics. *WHO.* 2001;10:53-64.
18. Davison D. Tuberculosis in Australia: bacteriologically confirmed cases and drug resistance. 1998-1999: report of the Australian mycobacterium reference laboratory Network. *Commun Dis Intell.* 2001;25:261-5.
19. Nitta At, Knowles LS, Kim J, Lehnkering EL, Borenstein LA, Davidson PT, et. al. Limited transmission of multidrug-resistant tuberculosis despite a high proportion of infectious cases in Los Angeles County, California. *Am J Respir Erit Care Med.* 2002;165:812-7.
20. Sánchez Rodríguez II, Hernández del Sol CR, Bermúdez Alemán RI. Tuberculosis farmacorresistente en la provincia de Villa Clara 1998-2000. *Medicentro electrónica [serie en Internet].* 2002 [citado 15 Jul 2004];6(4):[aprox.8 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/medicentro/v6n402/tuberculosis.htm>