

ESTAT ACTUAL DE LA TUBERCULOSI AL BAIX VINALOPÓ

Montserrat RUIZ

Juan Carlos RODRÍGUEZ

Gloria ROYO

Servei de Microbiologia de l'Hospital General Universitari d'Elx

1. INTRODUCCIÓ

La tuberculosi és la principal causa de mort associada a un sol agent infecciós. Des de l'òptica de la medicina social, la tuberculosi es pot considerar una «taca sobre la consciència de la comunitat mundial»¹.

I no solament una lacra, sinó una desconcertant paradoxa; ja que es fa difícil comprendre que una malaltia coneguda històricament des de fa més de cinc mil·lenis, l'etiologia, de la qual es va establir fa més de cent anys i per a la qual hi un tractament i una profilaxi eficients des de fa més de trenta anys, assoleisca les cotes de preponderància que continuem observant en l'actualitat, especialment en les regions més deprimides.

2. LA TUBERCULOSI AL LLARG DE LA HISTÒRIA

Durant el paleolític, els éssers humans vivien com a nòmades; no hi havia assentaments permanents d'individus i les agrupacions d'aquests no eren molt grans. En conseqüència, la tuberculosi i altres malalties infeccioses apareixien de forma esporàdica i, pràcticament, no existien els episodis epidèmics. Aproximadament sobre el 8.000 a C, començaren a desenvolupar-se les primeres tècniques agrícoles i això va comportar que els col·lectius humans començaren a establir-se en llocs determinats; el pas següent va ser la cria i domesticació de cabres, ovelles, bòvids, etc. Probablement la tuberculosi va començar a ser més habitual en aquest període, però la seua freqüència continuava sent baixa.²

¹ Vegeu SCHATZ, A.; WAKSMAN, S. A., *Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon Mycobacterium tuberculosis and related organism*, Proceedings Society Experimental Biology, 57 (1954), 244.

² CLARK, G., *World Prehistory*, Cambridge University Press, Cambridge 1962.



La tuberculosi va començar sent, probablement, una malaltia esporàdica i de poca importància, que es va anar estenent de manera epidèmica a mesura que va anar augmentant la densitat de població dels grups humans. En l'època d'Hipòcrates la tuberculosi era coneguda com a *tisi*, una paraula derivada del grec que significa «consumpció» o «consumir-se». Els europeus havien estat els transmissors de la infecció en els viatges per a colonitzar nous territoris³. Entre els anys 1700 i 1800, la prevalença de la tuberculosi va assolir un màxim a l'Europa occidental i als Estats Units i va passar a ser la primera causa de mortalitat en aquestes zones.⁴

Aquesta malaltia va sobrepassar l'àmbit sanitari i va assolir un important protagonisme en la societat. Cal no oblidar que, ara fa cent anys, la tuberculosi era la responsable de la tercera part de la mortalitat mundial. La relació de víctimes famoses de la malaltia seria inacabable; des de reis fins a metges, sense respectar els sants. Tan sols esmentar, a tall d'exemple, Voltaire, Dostoievski, Kafka, Chopin, Paganini, Laennec, Francesc d'Assís, etc.⁵ Es va erigir en el tema de novel·les com *La muntanya màgica*, de Thomas Mann, o de composicions musicals com *La Traviata* i *La bohème*.

Moltes vegades, l'aparició d'un cas de malaltia al si d'una família condicionava un canvi radical en els seus costums de vida. Aquesta càrrega negativa acumulada per la tuberculosi al llarg dels segles constitueix un obstacle difícil de superar per a gran part dels malalts, que prefereixen continuar ocultant la seua malaltia com si es tractara d'una maledicció. Aquesta actitud pressuposa un gran inconvenient a l'hora d'eradicar la tuberculosi.

3. LA TUBERCULOSI EN L'ACTUALITAT

Actualment la tuberculosi és un dels problemes més importants en l'àmbit de la salut humana, ja que hi ha 1.700 milions de persones infectades arreu del món. Cada any apareixen entre 8 i 10 milions de nous malalts al món, i són atribuïdes directament a aquesta malaltia 3 milions de morts anuals.⁶ La incidència s'ha incrementat durant els darrers 10 a 15 anys en la majoria dels països, per l'aparició de la pandèmia de la SIDA, ja que els malalts d'aquesta són molt susceptibles de patir la tuberculosi. A més a més, en els darrers anys han aparegut soques multiresistents als fàrmacs antituberculostàtics, que originen una elevada taxa de mortalitat.

4. SITUACIÓ ACTUAL A ESPANYA

En l'actualitat s'estima que, a l'Estat espanyol, entre el 25 i el 29% de la població es troba infectada per *Mycobacterium tuberculosis* i es comuniquen entre 40 i 45 casos nous de tuberculosi per cada 100.000

³ DIAMOND, J. M., "The arrow of disease", *Discover* 13 (10), (1992), 64-73.

⁴ BLOOM, B. R.; MURRAY, C. J., "Tuberculosis: commentary of a reemerging killer", *Science*, 257 (1992), 1055-1064; i GRAUNT, J., *Natural and Political Observation Mentioned in a Following Index and Made upon de Bills of Mortality*, 1962 [reprint Ayer, Salem NH, 1975].

⁵ MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION, *Treatment of pulmonary tuberculosis with para-aminosalicylic acid and streptomycin: preliminary report*, *Br. Med. J.* 2., 1949, 1521.

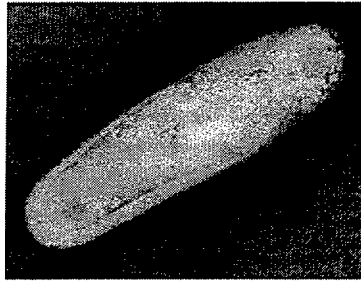
⁶ KOCHI, A., "The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization", *Tubercle* 71, (1991), 1-6.

habitants i any, de manera que aquestes taxes són entre 4 i 8 vegades superiors a la resta dels països desenvolupats. A més, quan analitzem les corbes d'edat podem observar que la situació de la tuberculosi a Espanya és similar a l'existent en països poc desenvolupats, amb un predomini de la malaltia en edats joves. Així doncs, la tuberculosi implica un important problema sanitari a l'Estat espanyol i aquesta situació és especialment preocupant en els malalts amb SIDA, ja que segons revelen les dades a l'abast, el 41,9% d'aquests pacients pateixen també tuberculosi.⁷



5. Característiques de la malaltia

La tuberculosi és una malaltia infecciosa de llarga durada, causada principalment per *Mycobacterium tuberculosis*, i menys freqüentment per *Mycobacterium bovis* i *Mycobacterium africanum*. Afecta principalment els pulmons, però poden aparèixer tuberculosis extrapulmonars (renals, meníngees, articulars, de ganglis limfàtics, etc.).



Bacil de Koch *Mycobacterium tuberculosis*

Els factors que predisposen a la infecció són:

- **Edat.** La majoria d'infeccions es produeixen en la infància i joventut. En un 80% dels casos, la infecció es produeix abans dels 15 anys i en un 95% abans dels 25. La tuberculosi de l'adult o de l'ancià constitueix una reactivació de la infecció, perquè els microorganismes que han estat en fase latent durant molts anys, controlats per sistema de defensa immunològica, s'activen i provoquen lesions en l'organisme i donen lloc a la malaltia. Els tres períodes de la vida en què la infecció és més procliu a desenvolupar la malaltia són: la infància, la dècada dels 15 als 25 anys i la vellesa.
- **Raça:** la raça negra sembla més susceptible que la blanca.
- **Sexe.** Hi ha un clar predomini dels homes en la tuberculosi pulmonar, mentre que les xifres s'igualen per a l'extrapulmonar.
- **Nivell socioeconòmic.** La tuberculosi ha vingut de la mà de la pobresa, la misèria i l'amuntegament.
- **Alcoholisme i tabaquisme.** Freqüentment units a la misèria, sobretot en èpoques anteriors. Van donar lloc a la dita popular: «l'alcohol fa el llit a la tuberculosi».
- **Situacions d'immunodepressió.** Hi ha una sèrie de circumstàncies que comporten una alteració en els mecanismes de defen-

⁷ CAMINERO, J. A., "Proyecto de un programa nacional de control de la tuberculosis para España", *Medicina Clínica*, 110 (1998), 25-31; i GODOY, P.; CASTILLA, J.; RULLA, J. V., "Incidencia y factores de riesgo de la asociación del SIDA i la tuberculosis en España", *Medicina Clínica*, 110 (1998), 205-208.



⁸ COHN, D. L.; O'BRIAN, R. J., "The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries", *International Tubercle Lung Diseases* 2 (1) (1998), 16-26.

⁹ VAN SOOLINGEN D, HERMANS P.W.M. DE HAAS P.E.W., SOLL D.R., VAN EMBDEN J. D. A. (1993): *The occurrence and stability of insertion sequences in Mycobacterium tuberculosis complex strains; evaluation of IS-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis*, *Journal of Clinical Microbiology* 31. EUA, p. 2578-2586.

¹⁰ CHEVREL-DELLAGI D.; ABDERRAHMAN A.; HALTITI R.; KOUBAJ H.; GICQUEL B.; DELLAGI K., "Large-scale DNA fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis strains as a tool for epidemiological studies of tuberculosis", *Journal of Clinical Microbiology*, 31 (1993), 2446-2450; i GENEWEIN A.; TELENTI A.; BERNASCONI C.; MORDASINI C.; WEISS S.; MURERE A. M.; RIEDER H. L.; SCOPFER K.; BODMER T., "Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community", *Lancet* 342 (1993), 842-844.

¹¹ JEREB, J. A.; BURWEN D. R.; DOOLEY, S. W.; HAAS, W. H.; CRAWFORD, J. T.; GEITER, L. J.; EDMOND, M. B.; DOWLING, J. N.; SHAPIRO, R.; PASCULLE, A. W., "Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment length

sa i que afavoreixen el desenvolupament de la malaltia: diabetis *mellitus*, silicosis, tractament esteroideu i citostàtic prolongat, leucèmia, limfomes i altres tumors, hemodiàlisi, desnutrició (*by-pass* intestinal, gastrectomia, síndrome de malabsorció, càncer de cap i coll, malaltia crònica ulcerosa).

- **SIDA.** Constitueix el major factor de risc per a patir una tuberculosi.

6. INFECCIÓ I MALALTIA

La infecció es produeix per via respiratòria a partir d'un malalt amb tuberculosi pulmonar que expulsa bacils a l'exterior, sobretot amb la tos. En la majoria dels casos, el sistema immunològic aconsegueix neutralitzar el bacil i aquest queda en estat latent, sense símptomes clínics; el malalt no pateix la malaltia i aquesta situació tan sols es pot posar de manifest mitjançant la reacció positiva a la prova de la tuberculina (Mantoux).

Si el sistema immunològic no aconsegueix dominar el bacil, la infecció es transforma en malaltia i es desenvolupa una tuberculosi clínica.

Si una persona infectada des de fa molts anys pateix un deteriorament del sistema immunològic (vellesa, infecció HIV, etc.), els bacils latents poden reactivar-se i originar una tuberculosi clínica.

Conseqüentment doncs, la tuberculosi clínica d'una persona pot ser originada per una infecció recent que el sistema de defensa no ha pogut controlar o per la reactivació d'una infecció que es va produir molts anys enrere.

7. TUBERCULOSI I NIVELL SOCIO SANITARI DE LA POBLACIÓ

S'han dut a terme estudis que mostren l'existència de diferències importants segons els factors socio-sanitaris, geogràfics i econòmics associats a la patogènia de la malaltia.⁸ D'acord amb aquests estudis, les comunitats amb baix nivell sanitari tenen elevats percentatges de transmissió recent, pel fet que no hi ha mesures sanitàries de control d'aquesta malaltia; mentre que en les societats amb elevat nivell sanitari, quasi tots els casos de tuberculosi són causats per reactivacions d'infeccions antigues.

Es considera que els aïllats clínics de diferents pacients es troben agrupats si presenten un mateix codi genètic i això significa que s'ha produït una infecció recent i, per tant, que els pacients s'han contagiat entre si.

Així, hom ha indicat que hi ha més proporció d'agrupacions —o el que és el mateix, més transmissió recent— en regions amb molts casos



Any	Elx	Crevillent	Santa Pola	Baix Vinalopó
1992	27	1	3	31
1993	36	2	3	41
1994	32	6	3	41
1995	24	0	2	26
1996	36	2	2	40
1997	52	5	3	60
1998	38	4	3	45
1999	27	1	3	31
2000	29	0	3	32

Taula 1. Evolució del nombre de casos de tuberculosi entre els anys 1992 i 2000

Del total de casos, s'han estudiat els aïllats clínics de 147 pacients mitjançant la tècnica Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) de la seqüència d'inserció IS6110.

S'ha portat a terme un estudi descriptiu i retrospectiu mitjançant el qual s'han analitzat dades procedents del laboratori de microbiologia i dades de la història clínica de cada pacient, i s'han determinat els paràmetres d'edat, sexe, serologia HIV, resultat del tenyiment directe, la localització de la malaltia i la sensibilitat de la soca a isoniacida, rifampicina, estreptomicina i pirazinamida.

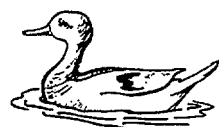
D'acord amb això, les principals característiques de la malaltia al Baix Vinalopó són les següents:

- El percentatge global d'agregació dels aïllats estudiats és del 52,40%, i formen 25 clústers o agrupacions (indicatives de transmissió recent). Les característiques dels *clusters* es troben detallades en la taula 2.

Grandària (nombre de pacients)	Nombre de clústers	Major interval de temps (mesos)
2	18	60
3	1	37,3
4	2	8,5
5	1	12,4
7	1	40,9
8	1	21,7
10	1	34

Taula 2. Grandària, nombre de pacients i interval de temps dels clústers dels 147 pacients amb tuberculosi del Baix Vinalopó entre 1994 i 1999

S'hi va detectar la presència de 3 clústers de més de 6 soques, que junts englobaven el 32,47 % de les soques; el 50,65% de les soques agregades s'associen a petits clústers de 2 o 3 pacients. Això contrasta amb les dades de Berna (Suïssa), on el 46% dels casos de tuberculosi pertanyien a un sol clúster i sols el 21% s'associaven a petits clústers.¹⁵ Conseqüentment amb això, podem deduir que *la tuberculosi al Baix Vinalopó es caracteritza generalment per l'existència de petits brots o microepidèmies independents entre si*. El nostre percentatge d'agregació és superior al comunicat a Saragossa (39%)¹⁶ i a Sevilla (38%)¹⁷ probablement perquè hem estudiat un període de temps superior.



- **Sexe i edat.** Hem estudiat aïllats clínics de 103 homes i 44 dones. El percentatge d'agregació en els aïllats d'homes (53,39%) és superior al dels aïllats de dones (47,72%); i, a més a més, el percentatge d'agregació es modifica segons l'edat del pacient ($p = 0,018$). Les dades queden resumides en la taula 3.

Edat	Homes	Dones	Total
0 - 20 anys	66,66% (4/6)	100% (4/4)	80% (8/10)
20 - 40	61,11% (33/54)	41,17% (7/17)	56,33% (40/71)
40 - 60	55,55% (10/18)	50% (2/4)	54,54% (12/22)
> 60	27,775 % (5/18)	38,885% (7/18)	33,33% (12/36)
Desconeguda	42,85% (3/7)	100% (1/1)	

Taula 3. Percentatge d'agregació segons sexe i edat dels pacients amb tuberculosi al Baix Vinalopó

Les soques de malalts joves mostren un major percentatge d'associació, la qual cosa indica una major transmissió entre els més joves, associada a les normes de conducta pròpies d'aquest grup d'edat i al fet que els processos de reactivació en les persones grans donen lloc freqüentment a quadres clínics paucibilars (escassa excreció de microorganismes a l'exterior) i, per tant, poc transmissors de la malaltia.¹⁸

- **Presència de bacils en el tenyiment directe.** El tenyiment directe de les mostres va donar positiu en 54 pacients; amb un percentatge d'agregació (53,70%) superior als pacients amb tenyiment directe negatiu (42,34%). Cal tenir en compte que perquè el tenyiment directe done positiu, és necessari que s'excreten més de 10.000 microorganismes per mil·límetre cúbic d'espuit; per tant, aquests pacients amb elevada excreció de bacils per via respiratòria són més infecciosos i originen més casos d'infecció recent.
- **Serologia HIV.** Els 21 pacients amb presència d'anticossos enfront del HIV presenten un percentatge d'agregació superior (71,43%)

¹⁵ Vegeu GENEWEIN, A. *et al.*, *op. cit.*

¹⁶ Vegeu SAMPER, S.; IGLESIAS, M. J.; RABANAQUE, M. J.; LEZCANO, M. A.; VITORIA, L. A.; RUBIO, M. C.; GÓMEZ-LUS, R.; GÓMEZ, L. I.; OTAL, I.; MARTIN, C., "The molecular epidemiology of tuberculosis in Zaragoza, Spain: a retrospective epidemiological study in 1993", *International Tubercle Lung Diseases* 2 (4) (1998), 281-287.

¹⁷ Vegeu SAFI, H.; AZNAR, J.; PALOMARES, J. C., "Molecular epidemiology of *Micobacterium tuberculosis* strains isolated during a 3-year period (1993 to 1995) in Seville, Spain", *Journal of Clinical Microbiology*, 35 (10) (1997), 2472-2476.

¹⁸ Vegeu SMAL, P.; HOPEWELL, P. C.; SINGH, S. P.; PAZ, A.; PARSONNET, J.; RUSTON, D. C.; SCHECTER, G. F.; DALEY, C. L.; SCHOOLNIK, G. K., "The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population based study using conventional and molecular methods", *New England Journal of Medicine*, 330 (1994), 1703-1709.



al que s'ha demostrat en la població general ($p = 0,017$). Diversos estudis coincideixen amb el nostre a assenyalar que n'hi ha una agregació superior en pacients HIV,¹⁹, encara que en d'altres s'indica el contrari.²⁰ Aquesta discrepància pot estar associada a l'existència de transmissió hospitalària, la situació socioeconòmica o la influència de la rapidesa en el diagnòstic i l'eficàcia del tractament en aquests pacients. Les nostres dades recolzen la gran importància de la infecció recent en els pacients HIV i indiquen que les reactivacions són menys freqüents, malgrat que l'elevada prevalença de la tuberculosi al nostre país faria pensar el contrari. Tampoc podríem descartar la presència de soques endèmiques en aquest col·lectiu,²¹ associada a factors geogràfics o socioeconòmics.

- **Característiques clíniques de la malaltia.** Entre els 105 aïllaments de tuberculosi pulmonar hi ha una major agregació (56,19%) que entre els aïllaments de tuberculosi extrapulmonar (45,0%). S'ha indicat que la tuberculosi extrapulmonar s'associa a un menor nombre de soques agrupades; la qual cosa coincideix amb les nostres dades.²² Això s'explica tenint en compte que les tuberculosis extrapulmonars no són infeccioses pel fet que, generalment, no excreten bacils a l'exterior. Per tant, aquestes manifestacions s'associen més amb processos de reactivació de la malaltia, tot i produir-se amb major freqüència en pacients HIV.
- **Soques resistents a tractaments de primera línia.** En el nostre estudi hi ha 9 soques resistents. El percentatge d'agregació de soques resistents és del 33,33%, la qual cosa ens indica que presenten un nivell baix de transmissió.

10. CONCLUSIONS

El control de la tuberculosi en la nostra comarca s'ha de basar en diversos aspectes:

1. Millorar el diagnòstic de la malaltia, mitjançant tècniques de diagnòstic ràpid, de manera que el malalt no transmeta la malaltia al seu entorn.
2. Tenir la seguretat que tot malalt diagnosticat de tuberculosi rep el tractament correcte i el compleix estrictament, atès que, en cas contrari, generarà soques resistents als fàrmacs.
3. Estudiar els contactes dels pacients amb tuberculosi per detectar la presència d'infectats i administrar profilaxi en determinats casos.
4. Millorar els coneixements de l'epidemiologia de la tuberculosi per detectar focus de transmissió desconeguts i per conèixer millor

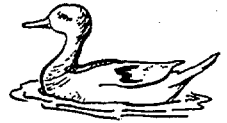
¹⁹ Vegeu GENEWEIN, A. *et al.*, *op. cit.* També VAN DEUTEKOM, H., GERRITSEN J. J. J., VAN SOOLINGEN, D., VAN AMELDEN, E. J. C., VAN EMBDEN, J. D. A., "A Molecular Epidemiological Approach to Studying the transmission of tuberculosis in Amsterdam", *Clinical Infectious Diseases*, 25 (1997), 1071-1077; i SMALL, P., *et al.*, *op. cit.*

²⁰ Vegeu SAMPER S., *et al.*, *op. cit.* i FRENCH, A. L.; WELBEL, S. F.; DIETRICH, S. E.; MOSHER, L. B.; BEALL, P. S.; PAUL, W. S.; KOCKA, F. E.; WEINSTEIN, R. A., "Use DNA Fingerprinting to Assess Tuberculosis Infection Control", *Annals of Internal Medicine* 129 (1998), 856-861.

²¹ Vegeu CAMARENA, J. J.; ARTERO, A.; NOGUEIRA, J. M.; NAVARRO, J. C.; OLMOS, A.; BLANQUER, R., "Tuberculosis en pacientes con SIDA: aportación del análisis de los fragmentos de longitud polimórfica aislados de *Micobacterium tuberculosis*", *Medicina clínica*, 111 (1998), 721-724.

²² Vegeu SAMPER, S., *et al.*, *op. cit.*

les característiques de la tuberculosi en cada àrea geogràfica. En aquest sentit, aquesta tècnica proporciona moltes dades útils per a conèixer millor la tuberculosi en la nostra comarca i ofereix dades que contribueixen a millorar el control d'aquesta malaltia, pel fet que la tuberculosi té característiques pròpies de cada zona d'acord amb factors geogràfics, socioeconòmics, ambientals, de població, etc.



BIBLIOGRAFIA

- BLOOM, B. R.; MURRAY, C. J. L., "Tuberculosis: commentary of a reemerging killer", *Science*, 257, (1992), 1055-1064.
- CAMARENA, J. J.; ARTERO A.; NOGUEIRA J. M.; NAVARRO J. C.; OLMOS A.; BLANQUER R., "Tuberculosis en pacientes con SIDA: aportación del análisis de los fragmentos de longitud polimórfica aislados de *Mycobacterium tuberculosis*", *Medicina Clínica*, 111 (1998), 721-724.
- CAMINERO, J. A., "Proyecto de un programa nacional de control de la tuberculosis para España", *Medicina Clínica*, 110 (1998), 25-31.
- CHEVREL-DELLAGI, D.; ABDERRAHMAN, A.; HALTITI, R.; KOUBAJI, H.; GICQUEL, B.; DELLAGI, K., "Large-scale DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* strains as a tool for epidemiological studies of tuberculosis", *Journal of Clinical Microbiology* 31 (1993), 2446-2450.
- CLARK, G., *World Prehistory*, Cambridge University Press, Cambridge, 1962.
- COHN, D. L.; O'BRIEN, R. J., "The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries", *International Tubercle Lung Diseases*, 2 (1) (1998), 16-26.
- DALEY, C. L.; SMALL, P.; SCHECTER, G. F.; SCHOOLNIK, G. K.; MCADAM, R. A.; JACOBS, W. R.; HOPEWELL, P. C., "An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction fragment length polymorphism", *New England Journal of Medicine*, 326 (1992), 231-235.
- DIAMOND, J. M., "The arrow of disease", *Discover* 13 (10) (1992), 64-73.
- FRENCH, A. L.; WELBEL, S. F.; DIETRICH, S. E.; MOSHER, L. B.; BREALL, P. S.; PAUL, W. S.; KOCKA, F. E.; WEINSTEIN, R. A., "Use of Dna Fingerprinting to Assess Tuberculosis Infection Control", *Annals of Internal Medicine*, 129 (1998), 856-861.



- GENEWEIN, A.; TELENTI, A.; BERNASCONI, C.; MORDASINI, C.; WEISS, S.; MAURERE, A. M.; RIEDER, H. L.; SCOPFER, K.; BODMER, T., "Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community", *Lancet*, 342 (1993), 841-844.
- GODFREY-FAUSSET, P.; GITHUI, W.; BATCHELOR, B.; *et al.*, "Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection", *Tubercle Lung Diseases*, 75 (1995), 199-202.
- GODOY, P.; CASTILLA, J.; RULLA, J. V., "Incidencia y factores de riesgo de la asociación del sida y la tuberculosis en España", *Medicina Clínica*, 110 (1998), 205-208.
- GRAUNT, J., "Natural and Political Observation Mentioned in a Following Index and Made upon the Bills of Mortality", Reprint, Ayer, Salem N.H., 1962 [1975].
- HERMANS, P. W.; MESSADI, F.; GUEBEXABHER, H.; VAN SOOLINGEN, D.; DE HAAS, P. E.; HEERSMA, H.; DE NEELING AYOUB, A.; PORTALES, F.; FROMMEL, D., "Analysis of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia, Tunisia, and the Netherlands: usefulness of DNA typing for global tuberculosis epidemiology", *Journal of Infectious Diseases*, 171 (1995), 1504-1513.
- JEREB, J. A.; BURWEN, D. R.; DOOLEY, S. W.; HAAS, W. H.; CRAWFORD, J. T.; GEITER, L. J.; EDMOND, M. B.; DOWLING, J. N.; SHAPIRO, R.; PASCULLE, A. W., "Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates", *Journal of Infectious Diseases*, 168 (1993), 1219-1224.
- KOCHI A., "The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization", *Tubercle*, 71 (1991), 1-6.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION, "Treatment of pulmonary tuberculosis with para-aminosalicylic acid and streptomycin: preliminary report", *British Medical Journal*, 2 (1949), 1521.
- SAFI, H.; AZNAR, J.; PALOMARES, J. C., "Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated during a 3-year period (1993 to 1995) in Seville, Spain", *Journal of Clinical Microbiology*, 35 (10) (1997), 2472-2476.
- SAMPER, S.; IGLESIAS, M. J.; RABANAQUE, M. J.; LEZCANO, M. A.; VITORIA, L. A.; RUBIO M. C.; GÓMEZ-LUS R.; GÓMEZ, L. I.; OTAL, I.; MARTÍN, C., "The molecular epidemiology of tuberculosis in Zaragoza, Spain: a retrospective epidemiological study in 1993", *International Tubercle Lung Diseases* 2 (4) (1998), 281-287.
- SCHATZ, A.; WAKSMAN, S. A., "Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organism", *Proceedings Society Experimental Biology*, 57 (1994), 244.

SMALL, P.; HOPEWELL, P. C.; SINGH, S. P.; PAZ, A.; PARSONNET, J.; RUSTON, D. C.; SCHECTER, G. F.; DALEY, C. L.; SCHOOLNIK, G. K., "The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population based study using conventional and molecular methods", *New England Journal of Medicine*, 330 (1994), 1703-1709.



SMALL, P. M.; SHAFER, R. W.; HOPEWELL, P. C.; SINGH, S. P.; MURPHY, M. J.; DESMOND, E.; SIERRA, M. F.; SCHOOLNIK, G. K., "Exogenous reinfection with multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection", *New England Journal of Medicine*, 328 (1993), 1137-1144.

VAN DEUTEKOM, H.; GERRITSEN, J. J. J.; VAN SOOLINGEN, D.; VAN AMEIJDEN, E. J. C.; VAN EMBDEN, J. D. A., "A Molecular Epidemiological Approach to Studying the transmission of tuberculosis in Amsterdam", *Clinical Infectious Diseases* (1997), 1071-1077.

VAN SOOLINGEN, D.; HERMANS, P. W. M.; DE HAAS, P. E. W.; SOLL, D. R.; VAN EMBDEN, J. D. A., "The occurrence and stability of insertion sequences in *Mycobacterium tuberculosis complex* strains; evaluation of IS-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis", *Journal of Clinical Microbiology*, 29 (1991), 2578-2586.