



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Contribución de la microbiología al diagnóstico de la tuberculosis en Castilla y León: conclusiones del estudio GRUMICALE 2013



Ramiro López-Medrano^{a,*}, Teresa Nebreda-Mayoral^b, M. Fé Brezmes-Valdivieso^c, Susana García-de Cruz^d, Begoña Nogueira-González^e, Rafael Sánchez-Arroyo^f, Almudena Tinajas-Puertas^g, Nieves Gutiérrez-Zufiaurre^h, Cristina Labayru-Echeverríaⁱ, Susana Hernando-Real^j, Luis López-Urrutia^k, Octavio Rivero-Lezcano^l, Belén Ullivarri-Francia^m, Raquel Rodríguez-Tarazonaⁿ e Isabel Antolín-Ayala^o

^a Unidad de Microbiología, Hospital El Bierzo, Ponferrada, León, España

^b Servicio de Microbiología, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), León, España

^c Sección de Microbiología, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España

^d Sección de Microbiología, Hospital de Soria, Soria, España

^e Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^f Sección de Microbiología, Hospital de Ávila, Ávila, España

^g Sección de Microbiología, Hospital de Palencia, Palencia, España

^h Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

ⁱ Sección de Microbiología, Complejo Asistencial de Burgos, Burgos, España

^j Sección de Microbiología, Hospital de Segovia, Segovia, España

^k Sección de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^l Unidad de Investigación, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), León, España

^m Sección de Microbiología, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos, España

ⁿ Sección de Microbiología, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España

^o Sección de Microbiología, Hospital de Medina del Campo, Medina del Campo, Valladolid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de agosto de 2016

Aceptado el 16 de noviembre de 2016

On-line el 10 de enero de 2017

Palabras clave:

Epidemiología de la tuberculosis

Castilla y León

Microbiología de la tuberculosis

R E S U M E N

Introducción y objetivos: Estudio retrospectivo que recoge datos microbiológicos de tuberculosis (TB) en Castilla y León durante el año 2013 para conocer los datos microbiológicos de incidencia y distribución de TB, resistencias a los fármacos antituberculosos y compararlos con los datos epidemiológicos ofrecidos por los servicios de vigilancia epidemiológica (SIVE).

Material y métodos: Microbiólogos de los 14 hospitales de la red sanitaria pública de Castilla y León (GRUMICALE) han recogido datos epidemiológicos, microbiológicos y de funcionamiento de los laboratorios de microbiología de la comunidad durante el año 2013. Se consideró un solo aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC) por paciente.

Resultados: Se obtuvieron 270 aislamientos de MTC (tasa de incidencia de 11,63 casos/100.000 hab./año). Según datos epidemiológicos, se recogieron un total de 288 casos de TB (11,43 casos/100.000 hab./año), 243 confirmados, 29 sospechosos y 16 probables. Predomina la localización pulmonar, seguida de lejos por la pleural y por el resto. Se procesaron un total de 27.620 muestras para micobacterias. En un 3,46% de los medios de cultivos líquidos se obtuvo crecimiento de micobacterias, y en un 50,37% la tinción directa (baciloscopia) fue positiva. Dieciséis aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) presentaron resistencia a algún fármaco antituberculoso, predominando la resistencia a isoniazida (5,92%). La provincia con mayor incidencia y número de aislamientos fue León (24,23 casos/100.000 hab./año), siendo la máxima en el área sanitaria de El Bierzo (30,46 casos/100.000 hab./año).

Conclusiones: Una adecuada recogida de la información microbiológica es fundamental para el conocimiento de la epidemiología de la TB en nuestra comunidad.

© 2016 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ramirofos@yahoo.es (R. López-Medrano).

Contribution of microbiology in the diagnosis of tuberculosis in Castile and León (Spain): Findings of the GRUMICALE 2013 study

A B S T R A C T

Keywords:

Tuberculosis epidemiology
Castile and León
Tuberculosis microbiology

Introduction and objectives: A retrospective study was conducted by collecting microbiological tuberculosis (TB) data in Castile and León during the year 2013 in order to determine the incidence and distribution of TB, and resistance to the tuberculostatic drug, and compare them with the epidemiological data provided by the Department of Epidemiological Surveillance (SIVE).

Material and methods: Microbiologists of the 14 hospitals of the Castile and León public health network (GRUMICALE) collected epidemiological, microbiological, and management data from the Microbiology laboratories in the community during the year 2013. A single isolate of *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC) per patient was considered.

Results: The study included a total of 270 MTC isolates (an incidence rate of 11.63 cases/100,000 inhab./year). A total of 288 cases of TB (11.43 cases/100,000 inhab. year) were recovered using epidemiological data, which included 243 confirmed, 29 suspected, and 16 as probable cases. Pulmonary TB was predominant, followed a long way off by the pleural TB and the remaining locations. A total of 27,620 samples were processed for mycobacterial detection. Mycobacterial growth was observed in 3.46% of automated fluid cultures, and 50.37% were positive by direct staining of the smear. Resistance to one tuberculostatic drug, mostly to isoniazid, was observed in 16 (5.92%) isolates of *Mycobacterium tuberculosis* (MT). The province with greater incidence and number of isolates was León (24.23 cases/100,000 inhab./year), with the highest being observed in El Bierzo health area (30.46 cases/100,000 inhab./year).

Conclusions: An adequate collection of microbiological information is essential to determine the epidemiology of TB in our region.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Según los datos publicados por los servicios de epidemiología de Castilla y León, en el año 2013 la incidencia global de tuberculosis (TB) en la comunidad fue de 11,43 casos por 100.000 habitantes y año, de los que 8,29 casos correspondieron a tuberculosis pulmonar (TP). Según los datos del proyecto Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), en España y en el año 2013 la incidencia fue de 10,42 casos por 100.000 habitantes y año^{1,2}, por lo que España ocuparía el noveno lugar en Europa por detrás de Hungría (17,7 casos/100.000 hab./año). La comunidad de Castilla y León ocupaba en 2011 el sexto lugar en número de casos de TB (354 casos) por detrás de Galicia (432 casos), siendo Cataluña la primera con 929 casos de TB registrados ese mismo año. En el año 2013, si se incluyen las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, que ocupan los primeros lugares en cuanto a tasas de incidencia, Castilla y León ocupaba el décimo lugar por detrás de Asturias. La comunicación de los casos de TB es una prioridad para la salud pública y en este complejo proceso juegan un papel crucial los laboratorios de microbiología, al ser los que procesan las muestras clínicas y emiten un informe que se remite al clínico pero también se comunica a los servicios de epidemiología de las CC. AA. mediante diversos procedimientos, lo que contribuye en gran medida a la elaboración de datos estadísticos tan importantes como el número total de casos de TB, el porcentaje y la tasa de bacilíferos, etc. El proceso de recopilación de estos datos por los servicios de epidemiología es clave para ofrecer datos epidemiológicos (DE) ajustados a la realidad. Por otro lado, el funcionamiento de los laboratorios de microbiología permite ofrecer unos resultados finales de identificación y sensibilidad a los fármacos antituberculosos con los que completar el proceso.

Objetivos

El primer objetivo de este trabajo es conocer los datos de incidencia de la TB en nuestra comunidad de Castilla y León a lo largo de un año completo (2013) recopilando la información microbiológica disponible (DM) y compararlos con el mismo tipo de datos, pero obtenidos y publicados por los servicios de epidemiología de

la comunidad autónoma de Castilla y León (DE). El segundo objetivo es analizar algunos parámetros sobre cómo se realiza el procesamiento de las muestras para la detección y cultivo de micobacterias en los laboratorios de microbiología de la red pública de esta comunidad durante el mismo periodo. El tercer objetivo es el estudio de la distribución de la TB por la comunidad: el número de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC), la incidencia por provincias y áreas sanitarias, así como la incidencia y distribución de las resistencias a los fármacos antituberculosos.

Material y métodos

Criterios utilizados por los servicios de epidemiología de la comunidad de Castilla y León para la definición de los casos de tuberculosis

El sistema de vigilancia epidemiológica de esta comunidad (SIVE) ha seguido los criterios del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC). Esta clasificación divide los casos de TB aplicando criterios clínicos y de laboratorio. Considera 3 tipos de casos: *caso sospechoso*, cuando existen signos, síntomas, evidencias radiológicas de TB activa que conducen a tratamiento antituberculoso o una anatomía patológica (AP) o necropsia compatible con TB que ha requerido tratamiento antituberculoso. Se considera *caso confirmado* cuando hay cultivo positivo para MTC o detección por PCR sobre muestra directa y tinción ácido-alcohol resistente (TAAR) ambas positivas. Se considera *caso probable* cuando hay TAAR positiva o detección directa por PCR positiva o los estudios histopatológicos y/o autópsicos son positivos. La tabla de localizaciones anatómicas de TB, el cálculo de las tasas de incidencia y de bacilíferos se encuentran disponibles para consulta en un mismo documento web³. Las fuentes de información constituyen el sistema de vigilancia epidemiológica y son los médicos de atención primaria y especializada los que mediante el sistema de notificación de enfermedades de declaración obligatoria de Castilla y León informan los casos que se producen en las consultas. Las otras fuentes son los laboratorios de microbiología,

el registro regional de casos de sida, instituciones penitenciarias y otros no especificados.

Crterios del Grupo de trabajo de Microbiología de Castilla y León (GRUMICALE)

Este grupo está integrado por microbiólogos de todos los hospitales de la red pública de SACYL, compuesta por 10 complejos hospitalarios de ámbito provincial, un hospital comarcal y 3 hospitales locales. Se elaboró una ficha de recogida de datos de todos los aislamientos de MTC registrados en la comunidad autónoma durante el año 2013, que se extendió hasta bien entrado 2014, dado que la estadística de epidemiología de la comunidad se publica en julio de 2014. Se incluyó un solo aislamiento de MTC por paciente, de forma que el número de aislamientos correspondiera con el número de casos de TB. Se consideró como aislamiento a toda aquella cepa de MTC aislada en medios de cultivo sólidos y/o líquidos e identificada por técnicas bioquímicas y/o moleculares en cada laboratorio. La diferenciación dentro del complejo TB se realizó dependiendo de cada centro mediante técnicas moleculares comerciales tales como GenoType-MTBC y GenoType-MTBDR (Hain Lifescience®) o en los centros de referencia correspondientes. El análisis de las resistencias se realizó mediante la citada técnica o enviando la cepa al centro de referencia. El estudio de cada caso se completó revisando los historiales clínicos de los pacientes. Las tasas anuales de enfermedad tuberculosa por 100.000 habitantes/año se han calculado de la siguiente forma: casos de MTC según DM o DE (numerador) y media aritmética de los datos del censo poblacional correspondiente a 1/1/2013 y 1/1/2014, que arroja una media de 2.507.790 habitantes en la comunidad de Castilla y León. De forma complementaria se añadió un segundo formulario para recoger las localizaciones anatómicas de TB siguiendo la misma clasificación que la empleada para recoger los DE.

Resultados

Datos epidemiológicos

El número total de aislamientos de MTC/casos de TB según DE ha sido de 288, de los cuales 243 corresponden a la categoría de casos confirmados, 29 a la de casos sospechosos y 16 a la de casos probables. Según los DM recogidos en este estudio y derivados de cultivo se han obtenido 270 aislamientos de MTC/casos de TB en este mismo periodo. Manteniendo el número total de 288 casos de TB (DE), si se hubiesen tenido en cuenta los DM el porcentaje de casos confirmados hubiera pasado del 84,6% (DE) al 93,75% (DM) en dicho año. La incidencia de TB en general calculada para toda la comunidad en este periodo por DE ha sido de 11,43 casos/100.000 hab./año, mientras que la obtenida por DM ha sido de 11,63 casos/100.000 hab./año, todos ellos confirmados por cultivo. En el caso de la TP, el número de aislamientos MTC/casos de TP es de 209 (8,29 casos/100.000 hab./año) por DE, mientras que por DM es de 211 (8,41 casos/100.000 hab./año). Con mucha menor frecuencia le siguen las localizaciones pleural (21 casos vs. 14) y genitourinaria (10 casos vs. 14) con diferencias en el resto de las localizaciones (tabla 1).

Procesamiento de muestras para detección y cultivo de micobacterias en los laboratorios de microbiología

Se procesaron un total de 27.620 muestras para micobacterias durante el año 2013, con un total de 26.476 tinciones directas (470 de ellas positivas; 1,77%). Se realizaron 413 PCR directas (56 de ellas positivas; 13,55%) y 25.895 cultivos en medio líquido (898 positivos; 3,46%) frente a 9.337 en medio sólido (244 positivos; 2,61%). Se computaron un total de 270 aislamientos de MTC, 136 (50,37%)

Tabla 1

Distribución de la tuberculosis (TB) según la localización anatómica obtenida por procedimientos epidemiológicos (DE) o microbiológicos (DM)

Localizaciones	N.º de TB (DE)	N.º de TB (DM)
Pulmonar	209	211
Pleural	21	14
Linfática	18	6
Genitourinaria	10	14
Otras	8	3
Diseminada	7	4
Osteoarticular	4	4
Digestiva	2	3
Meningitis	1	0
Miliar	1	0
Ganglionar	1	8
No consta	6	0

tuvieron la tinción directa positiva. Por otra parte se contabilizaron 259 aislamientos de micobacterias atípicas, 18 de los cuales tuvieron la tinción directa positiva (6,94%).

Distribución de los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* y de las resistencias por provincias y áreas de salud

La provincia con mayor número de casos (fig. 1) fue León (100 casos), seguida por Valladolid (43 casos), Salamanca (31 casos), Burgos (24 casos), Zamora (22 casos), Ávila y Palencia (16 casos cada una), Soria (10 casos) y Segovia (8 casos). En la provincia de León, 59 casos correspondieron al área sanitaria de León y 41 casos al área sanitaria de El Bierzo. León es la provincia con más alta incidencia (24,23), que es mucho mayor en El Bierzo (30,46) que en el resto de la provincia (18). En la provincia de Valladolid, el mayor número de casos se registró en el área de Valladolid Este (Hospital Clínico Universitario) con 31 casos, mientras que en la de Valladolid Oeste (Hospital Río Hortega) se registraron tan solo 12 casos. Si se hace la corrección según el número de habitantes (fig. 2), la provincia con mayor incidencia sigue siendo León (24,23), seguida por Zamora (12,34), Soria (11,54) y por el resto de provincias. Cuando se trata de bacilíferos el porcentaje es máximo en el área sanitaria de Segovia, donde el 100% de los aislamientos de MTC tuvieron la tinción directa positiva (fig. 3), seguida por Salamanca (87,5%), Zamora (83,3%), área sanitaria de León (73,1%) y por el resto. No se aprecian grandes diferencias en cuanto a porcentaje de bacilíferos entre las áreas sanitarias de Valladolid (el 55,5% corresponde al Hospital Clínico vs. el 50% que corresponde al Hospital Río Hortega). Sin embargo, en el área sanitaria de El Bierzo el porcentaje de bacilíferos ha sido sensiblemente menor (44,4%) que en el resto de la provincia de León (73,1%).

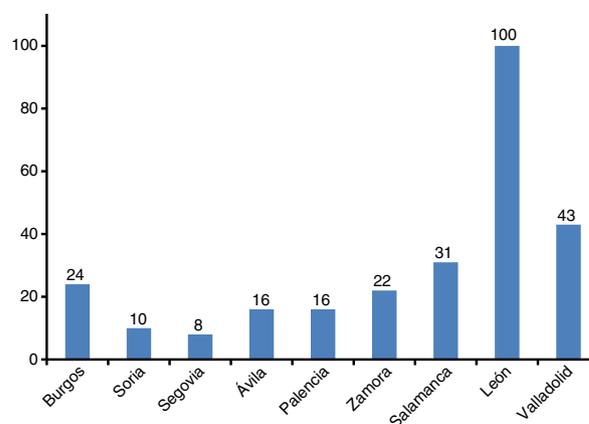


Figura 1. Número de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* complex en la comunidad de Castilla y León distribuidos por provincias en 2013.

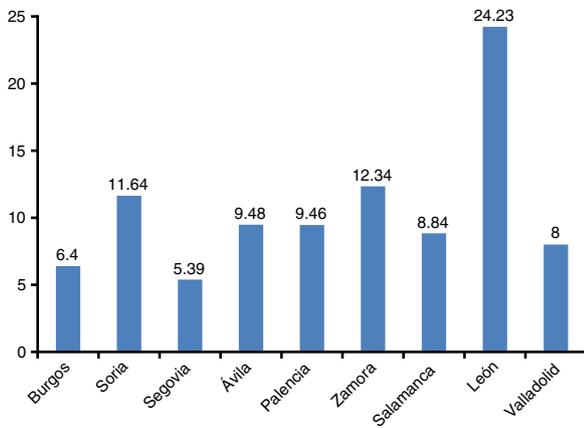


Figura 2. Número de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis complex* en la comunidad de Castilla y León distribuidos por provincias y por 100.000 habitantes/año en 2013.

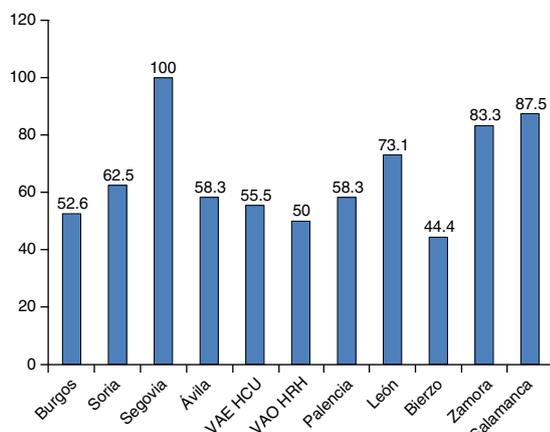


Figura 3. Distribución de bacilíferos por áreas sanitarias de la comunidad de Castilla y León en 2013. La cifra representa el porcentaje de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis complex* que han tenido la tinción directa positiva. VAE HCU: Área sanitaria Valladolid Este (Hospital Clínico Universitario); VAO HRH: Área Sanitaria Valladolid Oeste (Hospital Río Hortega).

Se aislaron un total de 24 cepas con algún tipo de resistencia a los fármacos antituberculosos, de las cuales 8 fueron resistentes a pirazinamida (PZ), correspondiendo todas ellas a *Mycobacterium bovis*. Se contabilizaron 16 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) con algún tipo de resistencia (5,92%) distribuida de la siguiente forma: 7 cepas a isoniazida (IZ), 3 cepas a etambutol (EB), 3 cepas a estreptomycin (SM) y 3 cepas a IZ+SM. No se han detectado cepas multirresistentes en este periodo. La resistencia global a IZ en este año fue del 3,7%. Como se detalla en la [tabla 2](#), en 15 de 16 pacientes con algún tipo de resistencia no pudo acreditarse tratamiento antituberculoso previo, por lo que la tasa de resistencia primaria es del 5,5%. En 7 de los casos de resistencia (43,7%) se trataba de población inmigrante de diversa procedencia. La distribución geográfica de las resistencias ha sido bastante homogénea por toda la comunidad, con una mayor concentración de casos en la provincia de Salamanca (7 casos), seguida por Valladolid, Palencia y Soria (2 casos en cada una). En Segovia, León y Zamora se registró un caso en cada una.

Discusión

Uno de los problemas que se plantean al realizar estudios epidemiológicos sobre TB es la infradeclaración. Esta circunstancia se pone de manifiesto en nuestro estudio, en el que en tan solo un

Tabla 2

Tipo y distribución geográfica de las resistencias a los fármacos antituberculosos en *Mycobacterium tuberculosis* en la Comunidad de Castilla y León en el año 2013. Se indica la nacionalidad en cada caso

Caso	Provincia	Resistencia (fármaco/s)	Tratamiento previo	Nacionalidad
1	Soria	IZ-SM	No	Mali
2	Soria	IZ-SM	No	Rumanía
3	Segovia	IZ	No	Marruecos
4	Valladolid	EB	No	Rumanía
5	Valladolid	IZ	No	Guinea Ecuatorial
6	Palencia	SM	No	España
7	Palencia	IZ-SM	No	España
8	León	IZ	No	España
9	Salamanca	IZ	No	España
10	Salamanca	IZ	No	Ghana
11	Salamanca	IZ	No	España
12	Salamanca	EB	No	España
13	Salamanca	EB	Sí	Marruecos
14	Salamanca	SM	No	España
15	Salamanca	SM	No	España
16	Zamora	IZ	No	España

EB: etambutol; IZ: isoniazida; SM: estreptomycin.

reducido número de casos no se ha documentado crecimiento del bacilo. Un caso de especial interés es el rendimiento global de las muestras de líquido pleural, que ha sido muy alto, aislándose el bacilo en 2/3 de las mismas. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 17 años desarrollado en nuestra comunidad en la comarca de El Bierzo⁴, se obtuvo un bajo rendimiento en este tipo de muestras (2,5%). Estos datos parecen indicar que un importante número de casos de TB pleural no se declararon en nuestra comunidad. Así, en regiones vecinas como Asturias, el porcentaje de infradeclaración de este tipo de TB se acercó al 50% de los casos en el mismo periodo. En cambio cuando se trata de TP en nuestra comunidad, la diferencia en el número de casos ha sido pequeña entre ambos sistemas, lo que parece sugerir que ha habido una mejor comunicación de la misma. Cuando se comparan las tasas de TB global por ambos sistemas de recogida de datos, apenas se han encontrado diferencias, sin embargo la cifra total obtenida por cultivo corresponde a casos confirmados. En otras comunidades vecinas como la de Asturias se observó, por medio del sistema de notificación de casos de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), que existía una infradeclaración del 27,8% de las TB. En este caso el sistema SIM, basado en información microbiológica, permitió recuperar el 17,9% de los casos de TB en esta comunidad, siendo un 14,6% bacilíferos⁵. Resultados similares se detectaron en la vecina comunidad gallega, en la que la recogida de los casos de TB se centraliza en las unidades de tuberculosis (UTB), que permiten una mejor recogida de los DM de TB. El porcentaje atribuido a la incompleta declaración de los resultados microbiológicos se ha estimado en un 29,6% de los casos de TB en el año 2013⁶.

En cuanto a la tasa global de incidencia de la comunidad, esta ha sido similar a la del conjunto de España en 2013 y algo inferior a la de la media europea (13,5 casos/100.000 hab./año) obtenida en el año 2012. Según el informe del Centro Nacional de Epidemiología de 2013, la tasa media de incidencia de TB en España fue de 11,88 casos por 100.000 habitantes y año, por lo que la recogida basada en DM en este estudio acerca más las cifras de incidencia en la comunidad a la media nacional de ese año. Resultados similares se obtienen en el caso de la tasa de bacilíferos. A diferencia de otras comunidades con mayor tasa de incidencia, en Castilla y León la masa de población inmigrante es menor y contabiliza el 15,9% de los casos de TB durante el periodo estudiado. En estudios previos realizados por la provincia de León⁷ durante el periodo 1992-1999, ya entonces las tasas de incidencia en el área sanitaria de León eran altas (38,6%), solo superadas en la comunidad por el área sanitaria de El Bierzo (44,4%), diferencia que se achacaba al impacto de

la minería, con una gran masa del sector servicios empleada en la minería extractiva del carbón y pizarra en el área berciana. Transcurridos los años, en 2013 se ha observado un acusado descenso de las tasas en ambas áreas (hasta el 18 y el 30,4%, respectivamente) pero con mayor diferencia entre ambas. Este hecho podría deberse a la mayor incidencia de TB en sectores de la población dedicados a la minería que, una vez abandonada dicha actividad, han acabado desarrollando TB llegada una cierta edad. En el año 2013 la región peninsular de máxima incidencia era Galicia, con 21,8 casos por cada 100.000 habitantes y año, y Asturias ocupaba el sexto lugar peninsular con 12,13 casos por cada 100.000 habitantes y año. Al tratarse de regiones vecinas con una incidencia mayor en el caso de Galicia, ello también podría explicar la mayor tasa de incidencia en la provincia de León y en el área de El Bierzo en particular. En un estudio nacional llevado a cabo por Jiménez y Casal⁸ en 2006 y publicado en 2008 en el que se recogían datos de 2 meses se obtuvo una tasa de resistencia primaria del 8,3%, con una resistencia a IZ del 4,9% y una tasa de multiresistencia (MDR) del 1,3%. En el mismo periodo en la comunidad de Madrid, con una tasa de 10,8 casos por 100.000 habitantes, la resistencia a IZ ha sido del 8,2%, con una tasa de resistencia primaria del 8%⁹. En nuestra comunidad, en estudios previos las cifras de resistencias ya eran bajas^{10,11}. En el último de estos estudios multicéntricos (2001–2005)¹² se obtuvo una tasa de resistencia primaria del 4,2%, con una resistencia a IZ del 3,2% y una tasa de MDR de 0,1%. A modo de comparación, en la vecina comunidad de Asturias, el porcentaje de resistencia a IZ en el mismo periodo fue del 2,6% y en la comunidad de Galicia, del 4,7%.

A partir de 2013 y en los años 2014 y 2015 se han realizado nuevos estudios GRUMICALE en los que se ha trabajado en la mejora y ampliación del sistema de recogida de datos. Las primeras estimaciones revelan una tendencia a la baja en el número total de casos de TB registrados, llegando a un total de 210 en 2015, sin grandes variaciones en la distribución geográfica. Este seguimiento parece conveniente para detectar cepas multiresistentes o con patrones atípicos de resistencia, de aparición irregular, que circulan por nuestra comunidad en un contexto general de bajos niveles de resistencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), Centro Nacional de Epidemiología [consultado 19 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fdvigilancias-alertas/fd-enfermedades/tuberculosis.html>
- Situación del diagnóstico de la tuberculosis en España. Informe y propuesta de una red de laboratorios para el diagnóstico de la tuberculosis. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; 2012.
- Informe epidemiológico sobre la tuberculosis en Castilla y León. Año 2013. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León [consultado 19 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/en/informacion-epidemiologica/>
- López-Medrano R, Fuster Foz C, Raya Fernández C. Rendimiento diagnóstico del cultivo de micobacterias en derrames pleurales de origen tuberculoso. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:307–8.
- Pérez-Hernández MD. Informe epidemiológico de tuberculosis en Asturias. Año 2013. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Principado de Asturias [consultado 21 Jul 2016]. Disponible en: <https://www.asturias.es/portal/site/astursalud>
- Informe da tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose en Galicia no ano 2013: evolución do periodo 1996-2013. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela; 2014 [consultado 21 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Programa-Galego-de-Prevenci%C3%B3n-e-Control-da-Tuberculose?idioma=es>
- Martín V, Alonso MA, Ramos J, Otero A, Cortizo J, Travieso S. Incidencia de tuberculosis respiratoria en la provincia de León según el Sistema de Notificación de Enfermedades de Declaración Obligatoria, 1992-1999. *Rev Esp Salud Publica.* 2002;76:239–48.
- Jiménez MS, Casal M, Grupo Español de Micobacteriología (GEM). Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21:22–5.
- Registro Regional de Casos de Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Informe del año 2013. Servicio Madrileño de Salud. Dirección General de Atención Primaria; 2013 [consultado 10 Nov 2016]. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142532899934&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1159289986941
- Alberte Castiñeiras A, Pérez Pascual P, Grupo de Microbiólogos de Castilla, León. Resistencias primarias de *Mycobacterium tuberculosis* en diez hospitales de la Comunidad de Castilla y León. *Rev Clin Esp.* 1999;199:132–5.
- Alberte Castiñeiras A, Brezmes Valdivieso MF, Campos Bueno A, Montes Martínez I, López Medrano R, Avellaneda C, et al. Drug-resistant tuberculosis in Castilla-León, Spain, 1996-2000. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:554–8.
- Alberte Castiñeiras A, Campos Bueno A, López Urrutia L, Álvarez Alonso E, Megías G, Ojeda Fernández E, et al. Resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en la Comunidad de Castilla y León (España), 2001-2005: tercer estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:706–9.