

El consumo de pirazinamida como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en Castilla-La Mancha

J. J. Criado-Álvarez y J. Sanz Cortés

Sección de Investigación Epidemiológica. Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha.
Consejería de Sanidad. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

Fundamento. Describir el consumo de fármacos antituberculosos en Castilla-La Mancha en el período 1999-2000, estimar el número de personas que realizaron tratamiento

antituberculoso en 1999 y 2000 y comparar los resultados con los datos de notificación de casos.

Método. Se obtuvo el consumo de pirazinamida en Castilla-La Mancha en el período 1999-2000 del Ministerio de Sanidad y Consumo. Se utilizaron la dosis diaria definida y la dosis por habitante y día para medidas de comparación. Se estimó el número de personas que habían recibido tratamiento y se comparó con la notificación de casos de «tuberculosis respiratoria», «otras tuberculosis» y «meningitis tuberculosa».

Resultados. La incidencia de tuberculosis notificadas fueron 192 y 182 casos en 1999 y 2000, con tasas de 11,07 y 10,49 casos por 100.000 habitantes. En 1999 y 2000 habrían realizado tratamiento con pirazinamida en Castilla-La Mancha unas 388 y 389 personas (22,41 y 22,43 casos por 100.000 habitantes), lo que sugiere que la tasa de tuberculosis notificada puede tener una subnotificación del 50%.

Conclusiones. Se detecta una importante infradeclaración de tuberculosis, con grandes diferencias entre provincias. El consumo de pirazinamida es probablemente el mejor indicador para estimar la incidencia mínima de tuberculosis.

PALABRAS CLAVE: tuberculosis, incidencia, pirazinamida, Castilla-La Mancha.

Criado-Álvarez JJ, Sanz Cortés J. El consumo de pirazinamida como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en Castilla-La Mancha. *Rev Clin Esp* 2004;204(6):298-302.

Introducción

La tuberculosis (TBC) continúa siendo una enfermedad endémica en España a pesar de contar con un tratamiento eficaz, y su incidencia es más elevada que en otros países desarrollados¹. La extensión del sida,

Use of pyrazinamide as an indicator of tuberculosis's epidemiology in Castilla-La Mancha

Objective. To describe the use of tuberculostatic drugs in Castilla-La Mancha Spanish region along the 1999-2000 period; to estimate the number of persons who received tuberculosis treatment in 1999 and 2000; and to compare the results with the case reporting data.

Method. The pyrazinamide use data in Castilla-La Mancha along the 1999-2000 period were obtained from the Spanish Health Ministry. The defined daily dose and the daily dose per inhabitant were used as measures for comparison. The number of persons who had received treatment was calculated and this figure was compared with the case reporting of «tuberculosis respiratory», «tuberculosis, other types» and «tuberculous meningitis».

Results. The incidence of registered tuberculosis cases was 192 and 182 cases in 1999 and 2000, respectively, with rates of 11.07 and 10.49 cases per 100,000 population. In 1999 and 2000, 388 and 389 people (22.41 and 22.43 cases per 100,000 population) received treatment with pyrazinamide in Castilla-La Mancha, respectively, which suggests that the rate of registered tuberculosis can show an underreporting of 50%.

Conclusions. An important tuberculosis underreporting is detected, with large differences between the different provinces. Pyrazinamide use is probably the better indicator to estimate the minimum incidence of tuberculosis.

KEY WORDS: tuberculosis, incidence, pyrazinamide, Castilla-La Mancha.

cuya incidencia y asociación a la TBC son especialmente altas en España, ha ocasionado un impacto sobre la TBC mucho mayor que en otros países². La TBC es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO), pero su notificación en el ámbito nacional hasta 1996 se hizo de forma numérica, incompleta y poco uniforme^{1,3}, lo que dificulta el conocimiento de su incidencia real y de su distribución geográfica. En Castilla-La Mancha (CLM) su declaración es obligatoria y debe ser numérica e individualizada⁴. CLM es una de las comunidades autónomas con menor tasa de incidencia de TBC respiratoria, siendo inferior a la española (9,8 casos en CLM frente a 19,5 por

Correspondencia: J. J. Criado-Álvarez.

Sección de Investigación Epidemiológica.

Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha.

Carretera de Extremadura, km. 114.

45600 Talavera de la Reina (Toledo).

Correo electrónico: jjcriado@jccm.es

Aceptado para su publicación el 21 de febrero de 2003.

100.000 habitantes en España en 1999)^{2,5,6}. Sin embargo, el impacto del sida, el consumo de drogas y alcohol, los fenómenos de marginación y exclusión social, la inmigración de personas de países con alta endemias tuberculosas y la relativa frecuencia de incumplimiento terapéutico ha hecho que se la considere un problema de salud relevante y prioritario en CLM⁷. La TBC es una enfermedad para la que se dispone de un tratamiento eficaz, cuyas pautas están claramente definidas⁸. En las enfermedades que requieren un tratamiento continuado con fármacos específicos el consumo de dichos fármacos se puede utilizar para estimar la prevalencia⁹⁻¹¹. En España, debido a las deficiencias de la vigilancia epidemiológica de la TBC, se ha recurrido en diversas ocasiones al análisis del consumo de fármacos antituberculosos, tanto en el ámbito nacional como en el regional, como fuente alternativa para describir la situación de la TBC¹²⁻¹⁵. La mayoría de estas estimaciones se han basado en el consumo de rifampicina, pero en el momento actual este abordaje presenta limitaciones porque la rifampicina se utiliza en pautas de tratamiento de diferente duración y porque tiene además otras indicaciones distintas de la TBC¹⁶.

Los objetivos de este trabajo han sido describir el perfil de consumo de pirazinamida en CLM comparándolo con los datos de incidencia de TBC notificadas y estimar el número de personas que realizaron tratamiento antituberculoso en los años 1999-2000 como aproximación a la incidencia de enfermedad tuberculosa en CLM.

Material y métodos

La fuente de información que se ha utilizado es la base de datos de medicamentos de la Subdirección General de Asistencia y Prestación Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo. Este sistema de información tiene cobertura nacional y registra el consumo extrahospitalario de fármacos mediante receta oficial del Sistema Nacional de Salud. Se seleccionaron todas aquellas especialidades farmacéuticas que contenían entre sus principios activos la pirazinamida y cuya presentación era adecuada para el tratamiento de la TBC (Grupo J04A de la *Anatomical Therapeutic Chemical*)^{8,16,17}. Para cada una de estas especialidades farmacéuticas se obtuvo el número anual de envases vendidos en 1999 y 2000, y a partir de esta cifra se calculó la canti-

dad total de miligramos de cada uno de los cuatro principios activos por año para el conjunto de CLM y para cada provincia. Para medir el consumo se utilizó la dosis diaria definida (DDD). Una DDD es la dosis media diaria de un principio activo en su principal indicación y es la unidad técnica de medida propuesta por el *Drug Utilization Research Group* de la Oficina Regional Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{10,18}. El número de DDD de cada principio activo usado ha sido el propuesto por la *Nordic Council on Medicines*, siendo de 1.500 mg para la pirazinamida¹⁸. Se calcularon las DDD por día dividiendo el número de DDD entre 365 (año 1999) y 366 (año 2000), lo cual estima, en promedio, el número de personas que reciben diariamente tratamiento con cada principio activo⁹⁻¹¹. Por último, para las comparaciones geográficas se calcularon las DDD por 100.000 habitantes y día (DHD), que indican la proporción de población que recibe tratamiento con un determinado principio activo como promedio diario. Las poblaciones para el cálculo de estas tasas se obtuvieron a partir del padrón de 2000¹⁹. Con el fin de estimar el número de personas que realizaron tratamiento antituberculoso en los años 1999-2000 se utiliza un indicador sobre la base del consumo de pirazinamida porque su uso es bastante específico en la TBC y su pauta de utilización estándar de 1.500 mg diarios durante dos meses se mantiene en las diferentes estrategias de tratamiento^{2,12}. En CLM esta pauta se usa en el 38,7% de los casos, y en el 51,8% se usa la pirazinamida, pero no se puede determinar la duración del tratamiento². A pesar de que la pirazinamida es fármaco de primera elección en todas las pautas modernas de tratamiento de la TBC, también se emplean pautas que no la incluyen^{12,16,20}. Por este motivo las estimaciones a partir del consumo de pirazinamida han de considerarse estimaciones de la incidencia mínima. El consumo anual de pirazinamida en unidades de peso se dividió por la cantidad que supone un tratamiento completo (1.500 mg 60 días), y el resultado indica el número de personas que realizaron este tratamiento durante el año o «prevalencia de pacientes tratados»^{12,20,21}.

El número de TBC notificadas («TBC respiratoria», «otras TBC», «meningitis tuberculosa») para cada año por provincia se obtuvo del Boletín Epidemiológico Semanal del Centro Nacional de Epidemiología y datos propios del Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad (Códigos 011-018 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a Revisión) (tabla 1)^{5,6}.

Resultados

La incidencia de TBC respiratorias notificadas al sistema EDO durante 1999 y 2000 en CLM ascendió

TABLA 1
Tuberculosis notificadas sistema EDO en Castilla-La Mancha (1999-2000)

Provincia	Tuberculosis respiratoria CIE-9: 011-012		Meningitis tuberculosa CIE-9: 013.0		Otras tuberculosis CIE-9: 013.1-018		Total CIE-9: 011-018	
	1999	2000	1999	2000	1999	2000	1999	2000
Albacete	33	33	0	0	2	2	35	35
Ciudad Real	37	21	1	2	7	6	45	29
Cuenca	18	24	0	0	6	4	24	28
Guadalajara	14	17	0	0	0	1	14	18
Toledo	69	61	0	1	5	10	74	72
Castilla-La Mancha	171	156	1	3	20	23	192	182

CIE-9: clasificación internacional de enfermedades.

TABLA 2
Consumo de pirazinamida en Castilla-La Mancha

	1999		2000	
	DDD/d	DHD	DDD/d	DHD
Albacete	9,17	2,53	13,56	3,73
Ciudad Real	18,44	3,87	18,49	3,88
Cuenca	7,7	3,83	7,07	3,52
Guadalajara	8,57	5,18	7,08	4,29
Toledo	19,99	3,79	17,56	3,33
Castilla-La Mancha	63,88	3,68	63,77	3,68

DDD/d: número de dosis diaria definida por día; DHD: dosis habitante/día por 100.000 habitantes.

a 192 y 182 casos, respectivamente, lo que supone tasas de 11,07 y 10,49 casos por 100.000 habitantes. Para esos mismos años, a partir del consumo de pirazinamida, se estima que podrían haber completado tratamiento con este fármaco un total de 388 y 389 personas a razón de 1.500 mg/día durante dos meses (60 días), lo que supone una tasa de 22,41 y 22,43 casos por 100.000 habitantes para cada uno de los años. Puesto que existen pautas antituberculosas que no incluyen la pirazinamida, ésta sería una estimación mínima de la prevalencia de nuevos inicios de tratamiento, manteniendo una cifra estable de 3,68 DHD para ambos años (tabla 2).

Se produce una infradeclaración de casos de TBC al sistema EDO del 50% para toda CLM, al comparar los datos de incidencia de las EDO con la prevalencia estimada de consumo de pirazinamida. Las mayores diferencias entre las tasas estimadas y la notificación EDO se produjeron en Guadalajara en 1999 con un 73,07% y Ciudad Real en el 2000 con un 74,33%. En Albacete y Ciudad Real se produjo un incremento de las diferencias entre 1999-2000; sin embargo, en Albacete ese incremento es a costa del aumento de la tasa estimada (desde 15,37 en 1999 hasta 22,77

en 2000), ya que se mantiene la tasa de EDO (9,63 en 1999 y 2000). En Ciudad Real ese incremento de la diferencia se produce por un descenso de la tasa EDO (9,44 en 1999 y 6,08 en 2000), manteniendo la tasa estimada mediante la pirazinamida (23,53 y 23,66 respectivamente para 1999 y 2000), que se interpreta como un descenso en la notificación más que un descenso real de la incidencia. Toledo es la provincia que mantiene las tasas notificadas y estimadas y la menor subnotificación (32,71% en el 2000). En Cuenca se produce una mejora en la notificación, ya que la diferencia desciende desde el 48,93% en 1999 hasta un 34,88% en 2000, con un incremento de la tasa de EDO atribuible a una mejora en la notificación, ya que las tasas estimadas mediante la pirazinamida descienden (fig. 1).

Discusión

La incidencia de TBC notificada al sistema de vigilancia epidemiológica durante 1999 y 2000 en CLM fue de 11,07 y 10,49 casos por 100.000 habitantes, cifras inferiores a las encontradas en España en 1999 y 2000, donde se declararon 8.393 y 7.846 casos («tuberculosis respiratoria» y «meningitis tuberculosa»), suponiendo tasas de 21,29 y 19,88 casos por 100.000 habitantes respectivamente para toda España^{5,6}. En torno a un 50% de las TBC no son notificadas al sistema EDO en CLM, produciendo una importante subnotificación al sistema de vigilancia. Esta subnotificación se ha constatado en otras comunidades con cifras similares y con otra metodología^{14,15,22-24}. Destaca la provincia de Guadalajara como aquella con mayores diferencias encontradas entre la tasa de EDO y la tasa estimada mediante pirazinamida; en parte puede ser debido a un defecto en la notificación, ya que en 1999 tuvo un 32,2% de omisión de partes EDO (17,2% de la población) y un 37,5% en el 2000 de omisión (58,6% de la cobertura).

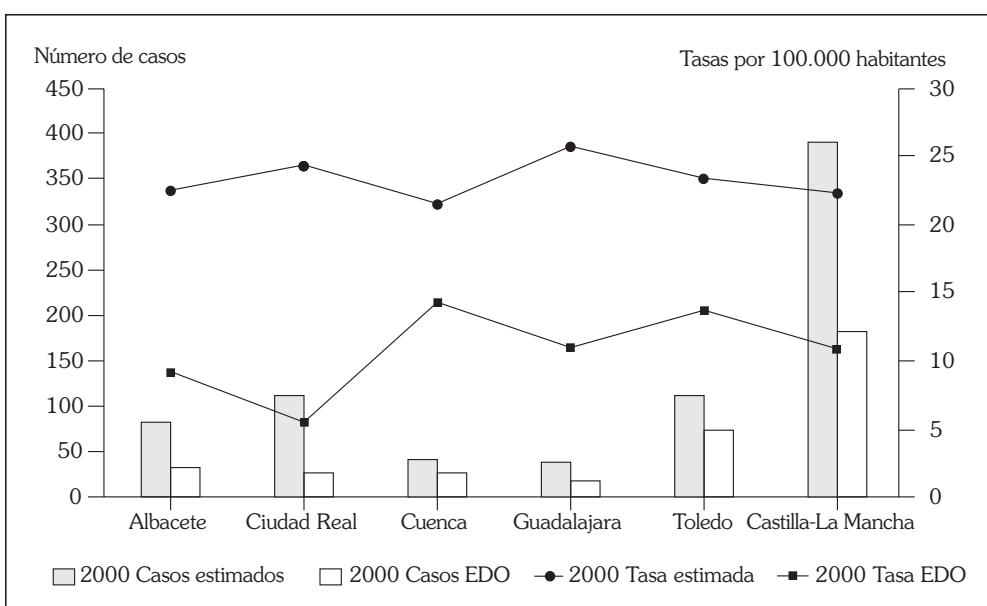


Fig. 1. Casos y tasas de tuberculosis declaradas al sistema EDO (enfermedad de declaración obligatoria) y estimaciones según consumo de pirazinamida en Castilla-La Mancha en 2000.

ra poblacional)²⁵. Además, Guadalajara es la provincia donde se concentran dos factores, por un lado es la que tiene mayor incidencia acumulada de casos de sida con 981,4 casos por 1.000.000 de habitantes, y con las mayores tasas de sida (31,2 por 1.000.000 de habitantes). En estos enfermos se suele producir una importante subnotificación de la TBC, ya que prácticamente ningún caso de TBC asociado a la presencia de anticuerpos antivirus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (+) es declarado al sistema EDO^{2,16,26,27}. Por otro lado, la TBC es una enfermedad con una distribución bimodal si se considera la incidencia por edad, con cifras elevadas entre los 25-34 años y en mayores de 75 años; en nuestro caso no podemos determinar el consumo en esos grupos de edad, por lo que al tener la provincia de Guadalajara una de las poblaciones más envejecidas de CLM podría explicar las elevadas tasas encontradas, ya que es en el grupo de ancianos donde más infradeclaración se produce^{2,3,27}.

Las Bases de Datos de Medicamentos recogen el consumo extrahospitalario de fármacos antituberculosos, en el Sistema Nacional de Salud de forma sistemática a lo largo del tiempo y para todo el Estado, lo que garantiza una buena comparabilidad y fiabilidad de los datos. No incluyen el consumo en prisiones, el hospitalario, el privado ni el de MUFACE, ISFAS y MUJEJU. El primero produce sin duda una infraestimación del consumo total de fármacos antituberculosos, aún más si tenemos en cuenta la mayor incidencia de la TBC en el medio penitenciario^{2,27}. El tratamiento de la TBC con frecuencia se inicia en el ámbito hospitalario, pero teniendo en cuenta que su duración es de al menos 6 meses, lo habitual es que la mayor parte se realice fuera del hospital^{1-3,27}. Al ser fármacos sujetos a aportación reducida, es decir, coste mínimo con relación a su precio, se puede suponer que será infrecuente la prescripción privada. Por todo ello puede considerarse que esta fuente tiene buena representatividad del consumo total de antituberculosos para poder realizar una estimación de la prevalencia de consumo de estos fármacos²⁰. Desconocemos qué proporción de dichos fármacos se han utilizado en el tratamiento de la TBC, ya que un porcentaje de los que se dispensan no son consumidos, o se usan en el tratamiento de infecciones por micobacterias atípicas. Si el paciente abandona el tratamiento por falta de adherencia o la aparición de efectos adversos puede producirse un sesgo, ya que aunque lo adquiera en la farmacia mediante receta y se contabilice en la base de datos (sobreestimando su consumo), el fármaco no se consume y el paciente no sigue el tratamiento completo diario de 1.500 mg durante 60 días (son necesarios de 300 a 360 comprimidos, ya que la presentación actual es de 300 y 250 mg, respectivamente, en cajas de 100 comprimidos, pudiendo producir una infraestimación de la prevalencia)¹⁶. Las recientes recomendaciones de los CDC y del Grupo de Trabajo en Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) sobre tratamiento de la infección latente de la tuberculosis en pacientes

positivos para VIH durante dos meses junto a la rifampicina, puede ser una posible causa de sobreestimación que hay que valorar; sin embargo, dado que estas recomendaciones son del año 2000 no parece que se aplicará inmediatamente en el año 2000 en CLM, unido al hecho de importantes reacciones adversas²⁸⁻³¹. La rifampicina tiene también otras indicaciones, pero estos usos tienen una repercusión sobre el consumo mucho menor; la isoniacida es bastante específica para la TBC, pero se utiliza tanto en el tratamiento como en la profilaxis, coexisten pautas de diferente duración y la probabilidad de abandonos del tratamiento es alta, y el etambutol tiene indicaciones en el *Mycobacterium marinum*¹⁶. La pirazinamida es bastante específica del tratamiento de la TBC y la práctica totalidad de pautas de tratamiento la incluyen durante los dos primeros meses. Al aplicarse durante un período más corto están menos expuestos a abandonos del tratamiento. En los últimos años la pirazinamida ha pasado a ser un fármaco de primera elección en la mayoría de las pautas, sustituyendo al etambutol o sumándose a éste^{8,12,16,20,21}. Como unidad de consumo se ha utilizado la DDD por ser la unidad técnica de comparación recomendada por el *Drug Utilization Research Group* de la OMS^{11,18}. Se refiere a la dosis media recomendada en adultos, que no es necesariamente la que se prescribe o usa con más frecuencia. En España, durante el período 1985-2000, se ha producido un descenso en el consumo global de fármacos antituberculosos, si bien más que una disminución en el número de personas tratadas puede estar reflejando la progresiva introducción de estrategias de tratamiento más cortas, que generalmente incluyen la pirazinamida como fármaco de primera elección^{12,21}. El consumo de pirazinamida, que partió en 1985 de una tasa próxima a cero, fue aumentando paulatinamente hasta una tasa de 5 DHD en 1995, manteniéndose en estos momentos en 3,68 DHD¹². Desde 1993 la pirazinamida ha pasado a ser el tercer fármaco antituberculoso más consumido superando al etambutol^{8,12}. Los patrones geográficos de consumo de fármacos antituberculosos son, en líneas generales, compatibles con la notificación de TBC al sistema EDO^{7,27,32}. Las diferencias entre ambos patrones geográficos (casos de Albacete y Ciudad Real) pueden deberse a la utilización de diferentes pautas de tratamiento (corta, larga, intermitente), al distinto grado de cumplimentación de los tratamientos prescritos, que podría dar lugar a consumos diferentes para un mismo número de enfermos, a la proporción de TBC en positivos para VIH y al grado de notificación y declaración al sistema EDO^{12,27}. Probablemente el mejor estimador de la incidencia mínima de TBC sea el obtenido a partir del consumo de pirazinamida, ya que difícilmente el número de personas tratadas con este fármaco superará al de casos de TBC. El consumo de rifampicina o la suma entre pirazinamida y etambutol podrían aportar estimadores que acoten por arriba la incidencia real de TBC. Según esto, la tasa de incidencia de TBC en 1999-2000 para el conjunto de CLM podría consi-

derarse no inferior a 22,4 por 100.000. Esta estimación duplica ampliamente la incidencia de TBC notificada y denota una importante subnotificación al sistema EDO, hallazgo ya descrito en estudios previos a partir de datos de consumo de fármacos^{13,14,27}. Los resultados son similares a los obtenidos en anteriores trabajos, aunque con una metodología diferente, con cifras de 22,1 por 100.000 habitantes (383 casos en 1996 para toda CLM)^{20,22}. En la Comunidad de Madrid, donde se ha puesto en marcha un registro de casos de tuberculosis, la incidencia obtenida para el año 1995 de 43,1 casos por 100.000 habitantes coincide prácticamente con los 43,2 casos por 100.000 que se estiman a partir del consumo de pirazinamida, o bien los 48,5 casos por 100.000 estimados mediante el método de captura-recaptura en Zaragoza^{32,33}.

Conclusión

Los resultados demuestran que el consumo de fármacos antituberculosos aporta información de enorme interés para conocer la situación epidemiológica de la TBC. Tras los cambios en las pautas de tratamiento, probablemente la pirazinamida es el principio activo que presenta más ventajas para estimar la incidencia de TBC en la población. No obstante, esta fuente de información no sustituye la necesidad de buenos sistemas de vigilancia epidemiológica sobre TBC, que son herramientas imprescindibles para el éxito de los programas de prevención y control de esta enfermedad.

Agradecimientos

A la Subdirección General de Asistencia y Prestación Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo por haber facilitado los datos de prescripción farmacéutica. A la ayuda y sugerencias aportadas por Asunción Díaz Franco, de la Unidad de Investigación de Tuberculosis del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rey R, Ausina M, Casal M, de March P, Moreno S, Muñoz F, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995;105:703-7.
2. Grupo de Trabajo del PMIT. La tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1999.
3. García Rodríguez JF, de Juan Prego J, Vázquez Castro J. ¿Cuántos casos de tuberculosis no son declarados? *Med Clin (Barc)* 1994;103:490-3.
4. Diario Oficial de Castilla-La Mancha. Decreto 51/1997, de 29 de abril, de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla-La Mancha. DOCM n.º 19 de 2 de mayo de 1997.
5. Boletín Epidemiológico Semanal. Comentario Epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica, España 1999. BES 2000;8:1-12.
6. Boletín Epidemiológico Semanal. Comentario Epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica, España 2000. BES 2001;9:101-12.
7. Consejería de Sanidad. Plan de Salud de Castilla-La Mancha 2001-2010. Toledo: Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, 2002.
8. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992;98:24-31.
9. Sartor F, Walckiers D. Estimate of disease prevalence using drug consumption data. *Am J Epidemiol* 1995;141:782-7.
10. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Editores, 1993; p. 1-24.
11. Figueiras A, Caamaño F, Gestal Otero JJ. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria. *Gac Sanit* 2000;14 (Suppl 3):7-19.
12. Gutiérrez MA, Castilla J, Noguer I, Diaz P, Arias J, Guerra L. El consumo de fármacos antituberculosos como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en España. *Gac Sanit* 1999;3:275-81.
13. Barbeira JM, García Iñesta A. El consumo de medicamentos antituberculosos como aproximación a unos indicadores de prevalencia. *Inf Ter Segur Soc* 1984;8:16-21.
14. Rodríguez Ruiz P, Hernando Arizaleta L, Navarro Sánchez C. Evaluación del consumo de rifampicina como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en la Comunidad Autónoma de Murcia. *Gac Sanit* 1987;1:101-5.
15. Alcalde Megías J, Altet Gómez MN, Taberner Zaragoza JL, Garrido Morales P, Salleras Sammarti L. Epidemiología de la tuberculosis en Cataluña, 1982-1989. *Med Clin (Barc)* 1990;95:529-34.
16. Medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis y otras enfermedades infecciosas. En: Baos Vicente V, editor. Guía de uso de los medicamentos en Atención Primaria. Madrid: Secretaría General Técnica, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999.
17. Boletín Oficial del Estado. Orden Ministerial de 13 de octubre de 1989, por la que se modifica el contenido del anexo I de la Orden de 13 de mayo de 1985 por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos oficial de España. BOE n.º 257 de 26 de octubre de 1989; p. 1776-80.
18. Nordic Council on Medicines. ATC Index with DDDs. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Oslo: WHO, 1999.
19. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 950/2001, de 3 de agosto, por el que se declaran oficiales las cifras del Padrón Municipal referidas a 1 de enero de 2000. BOE n.º 214 de 6 septiembre de 2001; p. 33531-3.
20. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118:561-8.
21. Loenhout-Rooyackers JH, Leufkens HG, Hekster YA, Kalisvaart N. Pyrazinamide use as a method of estimating under-reporting of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1156-60.
22. Blázquez Pérez A, Mateos Campos R. Utilización de antituberculosos en Atención Primaria. *Aten Primaria* 1999;23:222-6.
23. Ferrer Evangelista D, Ballester Díez F, Pérez Hoyos S, Igual Adell R, Fluixá Carrascosa C, Fullana Monllor J. Incidencia de tuberculosis pulmonar: aplicación del método de captura-recaptura. *Gac Sanit* 1997;11:115-21.
24. Valdés Rodríguez FJ, Herrera Guibert D, Martínez Navarro F, Sánchez Cancho F, Ramos Aceiteiro JM. Evaluación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la tuberculosis en Extremadura, utilizando el método de captura-recaptura. Año 1999. BES 2001;9:89-92.
25. Boletín Epidemiológico de Castilla-La Mancha. Evaluación de la Declaración de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Castilla-La Mancha 2000. BECLM 2001;13(1).
26. Boletín Epidemiológico de Castilla-La Mancha. Vigilancia del SIDA, situación en Castilla-La Mancha. BECLM 2000;12(12).
27. Calpe JL, Chiner E, Marín J, Martínez C, López MM, Sánchez E. Evolución de la declaración de la tuberculosis en un área sanitaria de la Comunidad Valenciana desde 1987 hasta 1999. *Arch Bronconeumol* 2001;37:417-23.
28. Grupo de Trabajo en Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR). Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002;38:441-51.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49 (n.º RR-6).
30. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123(1):102-6.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and Severe Liver Injuries Associated with Rifampin and Pyrazinamide Treatment for Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2002;51:998-9.
32. Registro de casos de tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Informe del año 1995. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 1997; 5:3-22.
33. Iglesias Gozalo MJ, Rabanaque Hernández MJ, Gómez López LI. La tuberculosis en la provincia de Zaragoza. Estimación mediante el método captura-recaptura. *Rev Clin Esp* 2002;202:249-54.