

Brote epidémico de tuberculosis

E. Bernaola Iturbe^a, A. Barricarte Gurrea^b, M. Urtiaga Domínguez^b,
T. Hernández Lagunas^a y L. Torroba Álvarez^c

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

^bSección de Enfermedades Infecciosas y Control de Brotes. Instituto de Salud Pública de Navarra.

^cServicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 25-29)

Objetivo

Comunicar que la colaboración entre Vigilancia Epidemiológica y los Centros Asistenciales de Atención Primaria y Especializada permitió una rápida actuación en un brote de tuberculosis que se produjo en una guardería.

Material y métodos

Se diagnosticó a una cuidadora de guardería de tuberculosis bacilífera. Se identificaron las personas expuestas que fueron 4 adultos (cuidadoras) y 58 niños con edades inferiores a los 4 años. Por medio de los respectivos pediatras de atención primaria, se realizó la prueba de la tuberculina en todos los niños. A los niños con tuberculina positiva se les practicó estudio radiológico y microbiológico para descartar la enfermedad. La misma actuación se tuvo con los adultos.

Resultados

La localización de los niños fue rápida. El 32,8% de los alumnos estaban infectados y seis de ellos tenían alteraciones en la radiografía de tórax y se consideraron enfermos. En 3 niños se aisló *Mycobacterium tuberculosis* que fue similar genéticamente al del caso índice. Se realizó quimioprofilaxis primaria en todos los niños con tuberculina negativa; quimioprofilaxis secundaria en los infectados y tratamiento específico en los enfermos. La evolución de todos los niños fue satisfactoria.

Conclusiones

Es necesario llevar a cabo vigilancia periódica de tuberculosis en las personas adultas que trabajan con niños. Es importante la rapidez en el estudio de contactos de los adultos diagnosticados de tuberculosis, en especial si trabajan con personas especialmente susceptibles. El estudio genético de las cepas aisladas facilita y aclara las conclusiones epidemiológicas en estos brotes.

Palabras clave:

Tuberculosis. Microepidemia. Brote. Guardería. Tuberculina.

EPIDEMIC OUTBREAK OF TUBERCULOSIS

Objective

To describe how collaboration between epidemiological surveillance and primary and specialist health care centres enabled rapid intervention during an outbreak of tuberculosis in a nursery school.

Material and methods

A child minder was diagnosed with tuberculosis. The persons exposed were identified. These were four child minders and 58 children under 4 years of age. The respective primary care pediatricians carried out a tuberculin test in all of the children. Children with a positive tuberculin test underwent radiological and microbiological study to rule out the disease. The adults underwent the same procedure.

Results

Detection among the children was rapid; 32.8% were infected and six showed alterations in thoracic x-rays and were considered to be ill. In three children *Mycobacterium tuberculosis* was isolated and was genetically similar to the index case. Primary chemoprophylaxis was carried out in all children with a negative tuberculin test; secondary chemoprophylaxis was administered to infected children and specific treatment to the ill. In all children, evolution was satisfactory.

Conclusions

Periodic surveillance for tuberculosis should be carried out among adults working with children. Genetic study of the strains isolated facilitates epidemiological analysis of these microepidemics.

Key words:

Tuberculosis. Microepidemic. Outbreak. Nursery school. Tuberculin.

INTRODUCCIÓN

Se entiende por brote epidémico la agregación espacial y temporal de casos nuevos y de infecciones a partir de

Correspondencia: Dr. E. Bernaola Iturbe.
Aralar, 4 bjo. 31002 Pamplona.
Correo electrónico: bernaola@teleline.es

Recibido en septiembre de 2000.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

una o varias fuentes de infección. Para que exista una microepidemia de tuberculosis (TBC) es necesaria la existencia de un caso bacilífero con capacidad infectante, en el contexto de una estrecha y continuada relación con los sujetos susceptibles y además debe existir una reducida prevalencia de TBC en el entorno^{1,2}.

En la edad pediátrica dejando aparte los casos familiares, los colegios y guarderías son los espacios donde es frecuente que ocurran estas microepidemias, debido al contacto estrecho y continuado entre cuidadores y alumnos^{1,3}. Al analizar la bibliografía, se describen situaciones de este tipo en nuestro país^{2,4} y en los de nuestro entorno^{5,6}.

Desde 1993, en Navarra las autoridades sanitarias decidieron suspender la vacunación neonatal con bacilo de Calmette-Guérin (BCG), lo cual venía haciéndose desde hacía tres décadas. Esta medida se acompaña de un plan de vigilancia epidemiológica y de detección precoz de la infección tuberculosa. De los datos recogidos desde entonces se desprende que no ha aumentado la incidencia de la enfermedad. La prevalencia de la infección a los 6 años de edad, en 1999, fue del 0,28%, y el riesgo anual de infección (RAI) resultante fue del 0,455 por 1.000⁷. Uno de los pilares de esta política es la estrecha colaboración entre Vigilancia Epidemiológica y los Centros Asistenciales de Atención Primaria y Especializada. Fruto de esta colaboración es la actuación llevada a cabo con ocasión del brote de infección y enfermedad tuberculosa, que se produjo en el mes de julio de 1999 en una guardería de Pamplona, durante el mes de vacaciones de los niños y que con la colaboración de los pediatras de atención primaria y la Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas del Hospital Virgen del Camino fue posible estudiar, dimensionar y tratar en 2-3 semanas desde el diagnóstico del caso responsable del contagio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Una cuidadora de la guardería de 36 años de edad sin antecedentes especiales acudió al servicio de urgencias con escalofríos, fiebre y dolor intenso en el costado izquierdo que se intensificaba con la inspiración. La paciente refería que desde hacía un mes presentaba tos con expectoración, astenia y pérdida de apetito. La radiografía de tórax mostraba una cavitación pulmonar, esputo con abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes y crecimiento en cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* sensible a los fármacos antituberculosos habituales. La cuidadora era la encargada del grupo de niños de edad intermedia, aunque mantenía contacto habitual con los componentes de los otros dos grupos, en especial a las horas de las comidas.

La guardería cumplía las disposiciones legales y sanitarias. Los niños estaban divididos en tres grupos según su edad. La relación entre los tres grupos era estrecha y cotidiana y las cuidadoras de cada grupo tenían contacto con los pertenecientes a otros grupos.

Para identificar las personas expuestas se solicitó a la guardería un listado del personal y de los alumnos matriculados en el centro, independientemente de que asistieran o no a dicho centro en ese momento. Con los listados y utilizando el Registro de la Tarjeta Individual Sanitaria se identificó a los pediatras de los alumnos y a los médicos del personal para que realizaran el correspondiente estudio de contactos establecido en el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Navarra. Inicialmente se practicó la prueba de la tuberculina a todos los expuestos. Se usó tuberculina PPD RT-23. Siguiendo la técnica de Mantoux, se administraron 2 unidades de tuberculina en la cara anterior del antebrazo. Los resultados se leyeron a las 48 y 72 h, midiendo la induración. Se consideraron positivos las medidas iguales o superiores a 5 mm⁸.

A los niños cuyo resultado de la prueba de tuberculina fue negativo se les administró quimioprofilaxis primaria con isoniacida, repitiendo el Mantoux a los 2 meses. Los niños con tuberculina positiva fueron derivados al Hospital Virgen del Camino para descartar la enfermedad. En la Unidad de Enfermedades Infecciosas de dicho hospital se les practicó a todos los infectados radiografía de tórax, tres extracciones de jugo gástrico en las que se realizó búsqueda de micobacterias (baciloscopia con tinción de auramina, cultivo en Löwenstein y medio líquido de Middlebrook 7H9 MB/BacT de Organon Teknica) y detección mediante amplificación genómica de ARNr específico de *M. tuberculosis* mediante kit comercial (AMTD de Gen Probe)⁹. La tomografía computarizada (TC) torácica se realizó en 5 de los 6 casos que enfermaron.

Se completó el estudio epidemiológico en el laboratorio de referencia de Majadahonda, Instituto de Salud Carlos III, mediante técnicas genéticas de restricción polimorfa de fragmentos longitudinales (RFLP) con IS6110 según el método estándar^{10,11}, realizadas sobre la cepa del caso índice y las halladas en los niños enfermos.

Se investigó la enfermedad en los convivientes adultos de los niños infectados para poder excluir el entorno familiar como fuente de infección. También se investigó la infección tuberculosa en los niños que habían abandonado la guardería el año anterior para poder verificar que la paciente era recientemente infectante.

RESULTADOS

En las 2 semanas siguientes a la comunicación del caso se pudo localizar a los 58 niños asistentes a la guardería. Ninguno estaba vacunado con BCG y a todos les fue realizada la prueba de la tuberculina.

El 24,1% (14/58) de los alumnos de la guardería resultaron positivos en la primera prueba de Mantoux. Los 44 restantes iniciaron quimioprofilaxis primaria con isoniacida.

El 11,4% (5/44) de los alumnos inicialmente negativos resultaron positivos cuando se les repitió el Mantoux al

cabo de 2 meses. Los 39 restantes se consideraron sanos y dejaron de tomar la medicación.

Los infectados y enfermos no pertenecían únicamente al grupo de edad intermedia de los que se ocupaba más intensamente la cuidadora enferma. Se realizó un estudio de horas de contacto, y no se halló relación entre horas e intensidad de contacto con la cuidadora e infección.

El 32,8% (19/58) de los niños que acudían al centro resultaron infectados (tabla 1). Trece de los 19 infectados tuvieron baciloscopia y cultivo negativo y radiografía de tórax normal, por lo que se consideraron infectados sin enfermedad y se les administró quimioprofilaxis secundaria con isoniácida durante 6 meses. En los 6 casos restantes (tabla 2), la radiografía de tórax estaba alterada, cuatro de ellos presentaban tos, tres febrícula y sólo uno se encontraba asintomático. Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron las adenopatías hiliares que presentaban los 6 casos, dos de los pacientes presentaron complejo primario y cuatro condensación en lóbulos apicales. La TC puso de manifiesto imágenes muy indicativas de tuberculosis en los 5 casos en que se practicó.

Todas las baciloscopias y las amplificaciones de ARN resultaron negativas. Se aisló *M. tuberculosis* en cultivo de Löwenstein y medio líquido en 3 pacientes. Las tres cepas eran sensibles a los fármacos antituberculosos habituales. Mediante estudios de RFLP, se demostró que las tres cepas aisladas en los niños eran idénticas a las de la fuente de infección.

La incidencia de la enfermedad ascendió al 10,3% (6/58) de los niños que acudían a la guardería y enfermaron el 31,6% (6/19) de los infectados (tabla 1).

Los 6 niños fueron tratados con rifampicina, isoniácida y piracinamida durante 2 meses a las dosis habituales, y rifampicina e isoniácida los 4 meses siguientes. En uno de los niños se prolongó el tratamiento 3 meses y durante uno se asociaron corticoides, debido a que presentó atelectasia del lóbulo superior izquierdo por compresión de una adenopatía sobre el bronquio correspondiente, comprobada por TC. La tolerancia y cumplimentación de la medicación fueron excelentes y se consideraron curados al finalizar el período de tratamiento.

En el seguimiento posterior de los niños no enfermos, no se han observado síntomas ni datos que hagan sospechar evolución hacia enfermedad tuberculosa.

No encontramos ningún infectado entre los niños que habían abandonado la guardería el año anterior ni enfermo alguno, entre los convivientes adultos de los niños infectados.

DISCUSIÓN

El riesgo de infección tuberculosa es directamente proporcional al tiempo y la intensidad de contacto con el caso índice⁴. Esta aseveración es más evidente cuando se

TABLA 1. Resultado del estudio de contactos niños

Número de niños	58
Primer Mantoux positivo	14/58 (24,1%)
Segundo Mantoux positivo	5/44 (11,4%)
Número de niños infectados	19/58 (32,7%)
Número de niños enfermos	6/58 (10,3%)

TABLA 2. Datos clínicos, radiológicos y microbiológicos de los niños enfermos de tuberculosis

Paciente	1	2	3	4	5	6
Sexo	V	M	V	V	V	M
Edad (años)	2	2	1	2	2	1
Tos	+	+	+	-	+	-
Fiebre	-	+	+	+	-	-
Eritema nudoso	-	-	-	+	-	-
Radiografía de tórax						
Adenopatías	+	++	+	+	+	+
Condensación	-	+	++	-	++	++
Complejo primario	-	+	-	+	-	-
Atelectasia	-	-	+	-	-	+
TC característica	NR	++	++	++	++	++
Baciloscopias	-	-	-	-	-	-
Cultivo	MT	-	MT	-	-	MT

M: mujer; MT: *Mycobacterium tuberculosis*; NR: no realizado; TC: tomografía computarizada; V: varón.

trata de niños y el contacto sucede en un centro escolar o guardería, donde las condiciones arquitectónicas y la menor edad de los niños facilitan el contagio de una enfermedad de transmisión respiratoria como la TBC.

Algunos autores^{1,4} indican que el retraso en el diagnóstico del caso índice condiciona una mayor contagiosidad, siendo mayor la tasa de infectados y como consecuencia el número de enfermos. En este caso hubo cierta tardanza en que la cuidadora enferma acudiese al hospital; en el mes que estuvo trabajando ya con síntomas, las posibilidades de contagio para los niños fueron extremadamente altas.

La prioridad, rapidez y extensión del estudio, deben ser determinantes por la posibilidad de transmisión y las posibles consecuencias de la infección, aspectos ambos que coinciden de manera negativa en los grupos infantiles^{12,13}. En nuestro caso y pese a encontrarse los niños implicados en período vacacional, en menos de 3 semanas se localizó a todos y se pudo completar el estudio de contactos. Es importante incidir en el control rutinario que se debe hacer de la infección y la enfermedad tuberculosa en el personal que trabaja con niños.

El 32% de los niños fue infectado y el 31% de ellos enfermó, siendo éste un porcentaje elevado y que puede estar relacionado, como refieren Castán et al¹⁴ con la im-

portante carga bacilar que tenía el esputo de la paciente responsable del brote.

El hecho de que en 5 niños fuese negativa la primera prueba de la tuberculina, positivizándose a los 2 meses, pone de relieve la precocidad de la infección en estos niños y la importancia de practicar una segunda prueba en los niños con tuberculina negativa, para diagnosticar los infectados más recientes que se encuentran en "período ventana"¹⁵. Esta cifra del 11,4% de convectoros detectados al repetir la tuberculina es muy variable, y depende de la precocidad del inicio del estudio, así como de la rapidez en diagnosticar la fuente de infección⁴.

Milburn et al⁵ indican que la vacunación BCG en período neonatal a grupos de riesgo protege frente a microepidemias de tuberculosis. Ésta y otras medidas pueden considerarse en algunas situaciones concretas en nuestro entorno, debido entre otras causas, a la cada vez más intensa llegada de inmigrantes, provenientes de países con alta prevalencia de TBC. Las medidas de quimioprofilaxis para los infectados y tratamiento para los que desarrollaron la enfermedad se hicieron según las recomendaciones recientes^{16,17}. No hubo ningún efecto adverso de la medicación que hiciera abandonar el tratamiento.

Las dosis y duración del tratamiento se hicieron según la pauta de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica¹⁶. Existe algún autor¹⁸ que ha estudiado la eficacia de administrar el tratamiento 2 días por semana aumentando las dosis y demostrando que la eficacia es la misma que la pauta convencional. En uno de los casos debido a la mayor afectación clínica radiológica y menor edad de presentación, se prolongó el tratamiento, 3 meses más de lo establecido en los consensos actuales de tratamiento de TBC en niños¹⁶.

La TC puso de manifiesto imágenes muy indicativas de TBC en los 5 casos en que se practicó. En este sentido, estamos de acuerdo con Kim et al¹⁹, que debe ser una exploración de primera línea en el caso de sospecha clínica y radiografía de tórax convencional normal o no definitiva. Neu et al²⁰ también preconizan el uso de esta exploración que puede ser decisiva en los casos no claros, y Delacourt et al²¹ practican la TC en niños infectados de TBC con radiología "normal" y ponen de manifiesto un 60% de las exploraciones con aumento del número y tamaño de los ganglios mediastínicos. No es correcto aseverar que se trate de una exploración obligada en el diagnóstico de la TBC, pero cada vez se emplea con más frecuencia.

En ninguno de los casos se realizó fibrobroncoscopia, como quizá se pudo plantear en el caso 6, de evolución más tórpida; motivos técnicos y la evolución lenta pero satisfactoria del caso, hizo que no se insistiese en dicha exploración.

Todas las baciloscopias fueron negativas y los cultivos positivos en tres de los casos. El rendimiento de estas téc-

nicas en los niños es bajo, pero es necesario hacerlas en los casos de sospecha de enfermedad tuberculosa, y en los cultivos positivos estudiar la sensibilidad de *M. tuberculosis* para indicar un tratamiento acorde con esta información. Realizamos a todos los infectados baciloscopias en jugo gástrico tuviesen o no manifestaciones clínicas o radiología alterada. Esta decisión, en desacuerdo con las directrices para el estudio de contactos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Navarra, se tomó a la vista de la capacidad infectante que tenía el caso índice. A pesar de que numerosos estudios muestran que la sensibilidad de las técnicas de amplificación molecular es similar a la del cultivo, tanto en muestras respiratorias como no respiratorias²²; nosotros no pudimos detectar el genoma específico de *M. tuberculosis* en el jugo gástrico de los 3 pacientes en los que creció, utilizando la nueva versión de AMTD²³. La prueba fue positiva en el caso índice, con probabilidad debido a la gran carga bacilar que tenía su esputo⁹. No conocemos trabajos validados de esta prueba en niños, que nos den una idea de su sensibilidad y especificidad. Con respecto a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) existen trabajos²⁴ muy esperanzadores sobre su aplicación sistemática en el diagnóstico de la TBC, pero no parecen haberse cumplido las expectativas que generaron, y en la edad infantil no se conocen referencias sobre su utilidad.

Se pudo constatar por técnicas de genética molecular en los tres *M. tuberculosis* aislados que eran idénticos al caso índice, lo que corroboró que los niños se habían infectado de su cuidadora en la guardería. La RFLP permite la identificación de la secuencia repetitiva de ADN que está presente en el genoma en número variable; detecta diferencias o similitudes entre cepas, por lo que es determinante para estudios epidemiológicos en donde la metodología convencional de la encuesta epidemiológica, no aclara el origen de los brotes de TBC^{25,26}. Las aplicaciones más corrientes son: dilucidar si se trata de casos reactivados de infecciones antiguas o transmisiones de casos recientes^{25,27}, identificar el origen de cepas multi-resistentes^{25,27,28}, protegiendo a personas de riesgo del contagio por este tipo de cepas. También se ha utilizado en contaminaciones de laboratorio, para identificar los falsos positivos²⁹; en la detección de transmisiones de *M. tuberculosis* no sospechadas, y en la identificación del origen de infecciones nosocomiales.

En conclusión, parece oportuno hacer una vigilancia periódica de la TBC en el personal que trabaja en guarderías y centros escolares; en la microepidemia aquí descrita se han encontrado casi el doble de niños infectados que los hallados en toda la cohorte de niños de 6 años residentes en Navarra. Resulta necesario actuar con rapidez, cuando se detecta un adulto con tuberculosis, que trabaja o se relaciona de forma habitual con personas especialmente susceptibles para la enfermedad. Es importante realizar el estudio genético de las cepas de *M. tuberculo-*

sis, en brotes como el aquí descrito, para identificar la fuente de contagio.

BIBLIOGRAFÍA

- Mallolas J, Soriano E. Tuberculosis. Una enfermedad especialmente contagiosa. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 382-384.
- Querol JM, Oltra C, Mínguez J, Moreno R, Sánchez E, Martínez P. Descripción de una microepidemia de tuberculosis en una escuela. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 267-270.
- Boqué MA, De March P. Microepidemias escolares de tuberculosis. A propósito de 13 casos recogidos en la provincia de Barcelona. *An Esp Pediatr* 1989; 30: 261-264.
- Godoy P, Díaz JM, Álvarez P, Madrigal N, Ibarra J, Jiménez M et al. Brote de tuberculosis: importancia del tiempo de exposición frente a la proximidad a la fuente de infección. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 414-418.
- Milburn HJ, Gibilaro J, Atkinson H, Heatcock R. High incidence of primary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 386-387.
- Nivin B, Nicholas P, Gayer M, Frieden TR, Fujiwara PI. A continuing outbreak of multidrug-resistant tuberculosis, with transmission in a hospital nursery. *Clinic Infect Dis* 1998; 26: 303-307.
- Comunicación personal. Instituto de Salud Pública de Navarra.
- Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
- Scarpato C, Piccoli P, Rigon A, Ruggiero G, Scagnelli M, Piersimoni C. Comparison of Enhanced *Mycobacterium tuberculosis* Amplified Direct Test with COBAS AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* Assay for Direct Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in Respiratory and Extrapulmonary Specimens. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1559-1562.
- Samper S, Otal Y, Rubio MC, Vitoria A, Gómez-Lus R, Marín C. Aplicación del RFLP a la tipificación de cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 547-551.
- Van Embden JAD, Cave MD, Crawford JT, Dale J, Eisenach KD, Gicquel B et al. Stain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprint: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 406-409.
- CDC. Essential components of a Tuberculosis Prevention and Control Program: recommendations of the Advisory Council for the elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR* 1995; 44: 1-16.
- CDC. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in High-Risk Populations: recommendations of the Advisory Council for the elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR* 1995; 44: 19-34.
- Castán Vidal ML, Vidal López ML, Cerro Marín MJ, Rey Durán R, Ortega Calderón A, García Hortelano S. Contactos infantiles de enfermos tuberculosos. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 129-131.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of practice 1994 Thorax 1994; 49: 1193-1200.
- Grupo de Trabajo "Tuberculosis Infantil". Protocolo de tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 89-97.
- Campins Martí M, Moraga Llop FA. La infección tuberculosa en el niño: algunas precisiones. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 98-99.
- Te Water Nande JM, Donald PR, Husseg GD, Kibel MA, Louw A, Perkins DR et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 405-410.
- Kim K-I, Lee JW, Park JH, Kim SY, Park HJ, Choi Ph J et al. Pulmonary tuberculosis in five young infants with nursery exposure: clinical, radiographic and CT findings. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 836-840.
- Neu N, Saiman L, San Gabriel P, Whittier S, Kuirsch Ch, Rural-Shapiro C et al. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 122-126.
- Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, De Blic J, Sayeg N, Lallemand D et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child* 1993; 63: 430-432.
- Piersimoni C, Callegaro AP, Nista D, Bornigia S, De Conti F, Santini G et al. Comparative evaluation of two commercial amplification assays for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 35: 193-196.
- Gamboa F, Fernandez G, Padilla E, Manterola JM, Conca J, Cardona PJ et al. Comparative evaluation of initial and new versions of the gen-probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and non-respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 684-689.
- Querol JM, García de Lomas J. ¿Debemos introducir la prueba de amplificación enzimática de ADN (PCR) en el diagnóstico de la tuberculosis? *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 61-63.
- Alland D, Kalkut GE, Moss AR, Mc Adam RA, Hahn JA, Bosworth W et al. Transmission of tuberculosis in the New York City: an analysis by DNA fingerprint and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1710-1716.
- Tabet SR, Goldbaum GM, Hooton TM, Eisenach KD, Cave MD, Nolan CM. Restriction fragment length polymorphism analysis detecting a community-based tuberculosis outbreak among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1994; 169: 189-192.
- Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1703-1709.
- Perfecto B, Sanchiz JR, González AI, López I, Dorrosoro I. Brote de tuberculosis multirresistente. *Anales Sis San Navarra* 2000; 23: 257-263.
- Perfecto B, Dorrosoro I, López-Goñi I. Confirmación mediante tipificación molecular de contaminaciones cruzadas en el laboratorio de micobacterias. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 12-15.