



El consumo de fármacos antituberculosos como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en España

M. A. Gutiérrez¹ / J. Castilla^{1,2} / I. Noguera² / P. Díaz³ / J. Arias³ / L. Guerra²

¹Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Secretaría del Plan Nacional sobre Sida. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

³Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Correspondencia: J. Castilla. Centro Nacional de Epidemiología. Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid.

Este trabajo ha sido realizado dentro del proyecto FIS 96/1789. M.^a Ángeles Gutiérrez ha sido beneficiaria de una beca de perfeccionamiento del Instituto de Salud Carlos III (97/4292).

Recibido: 2 de febrero de 1998

Aceptado: 19 de junio de 1998

(Anti-tuberculosis drug consumption as an indicator of the epidemiological situation of tuberculosis in Spain)

Resumen

Objetivo: Describir el consumo de fármacos antituberculosos en España en el período 1985-1995, comparar su evolución temporal y patrón geográfico con la notificación de tuberculosis (TB), y estimar el número de personas que realizaron tratamiento antituberculoso en el año 1995.

Método: A partir de las Bases de Datos de Medicamentos se obtuvo el consumo de fármacos antituberculosos (isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) en España en el período 1985-1995. Como unidades técnicas de medida para las comparaciones se utilizaron la dosis diaria definida (DDD) y la tasa de DDD por día y 100.000 habitantes. Se analizó la tendencia anual y el patrón geográfico de consumo. Para el año 1995 se estimó el número de personas que habían recibido tratamiento con cada uno de los cuatro fármacos y se comparó con la notificación de casos de TB.

Resultados: Los consumos de isoniácida, rifampicina y etambutol han disminuido globalmente en el período 1985-1995, aunque los dos primeros experimentaron aumentos en 1991 y 1992. El consumo de pirazinamida ha sido creciente durante todo el período. Las mayores tasas de consumo en 1995 se produjeron en Galicia, Cantabria, Asturias, País Vasco, Ceuta y Melilla, mientras que Canarias y Navarra tuvieron las tasas más bajas. La comparación con las TB notificadas permite detectar algunas provincias con mayor subnotificación. En 1995 habrían realizado tratamiento con pirazinamida en España unas 18.858 personas (48 por 100.000 habitantes), lo que sugiere que la tasa de TB notificada del 22 por 100.000 puede tener una subnotificación superior al 100%.

Conclusiones: La evolución en el consumo de antituberculosos refleja cambios en las pautas de tratamiento y es compatible con un aumento de la incidencia de tuberculosis en los últimos años. Se detecta una importante subnotificación de TB, con grandes diferencias entre comunidades y provincias. El consumo de pirazinamida es probablemente el mejor indicador para estimar la incidencia mínima de TB.

Palabras clave: Tuberculosis, consumo farmacéutico, incidencia.

Summary

Objectives: To describe anti-tuberculosis drug consumption in Spain for the period, 1985-1995, compare the associated time trend and geographical pattern against case reports of tuberculosis (TB), and estimate the number of persons undergoing anti-tuberculosis therapy in 1995.

Methods: The official Drug Database was used to ascertain consumption of anti-tuberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol) in Spain during the period, 1985-1995. The technical units of measurement used for comparison purposes were daily defined dose (DDD) and DDD rate per day per 100,000 population. Annual trends and geographical patterns of consumption were plotted. The respective numbers of persons treated in 1995 with each of the four drugs were first estimated and then compared against TB case reports.

Results: There was an overall decline in the consumption of isoniazid, rifampicin and ethambutol over the period, 1985-1995, though the former two registered rises in 1991 and 1992. Pyrazinamide consumption showed growth throughout the study period. The highest 1995 consumption rates were registered by Galicia, Cantabria, Asturias, the Basque Country, Ceuta and Melilla, and the lowest by the Canary Islands and Navarre. Comparisons run against TB case reports revealed a greater degree of underreporting in certain provinces. In 1995, approximately 18,858 persons (48 per 100,000 population) must be assumed to have undergone pyrazinamide therapy in Spain, indicating that the reported TB rate of 22 per 100,000 population could well represent underreporting in excess of 100%.

Conclusions: The trend in anti-tuberculosis drug consumption reflects shifts in treatment guidelines and is compatible with a rise in TB incidence in recent years. Major underreporting of TB marked by wide inter-regional and -provincial differences was in evidence. Pyrazinamide consumption is probably the best indicator for estimating minimum TB incidence.

Introducción

La tuberculosis (TB) 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 desarrollados¹⁻³. La extensión del sida, cuya incidencia y asociación a la TB son especialmente altas en España⁴, ha ocasionado un impacto sobre la TB mucho mayor que en otros países⁵. Lo complejo de esta situación y la urgencia por emprender actuaciones contrastan con la ausencia de información fiable para el conjunto de España. La TB es una enfermedad de declaración obligatoria, pero su notificación a nivel nacional hasta 1996 se hizo de forma numérica, incompleta y poco uniforme^{2,3,6}, lo que dificulta el conocimiento de su incidencia real y de su distribución geográfica. En algunas áreas se han puesto en marcha registros de casos o sistemas de búsqueda activa de los mismos, aportando un conocimiento mucho mejor de la situación real. En aquellos lugares donde los programas de control de la TB se basan en una buena información epidemiológica se están obteniendo muy buenos resultados⁷.

La TB 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 prevalencia^{9,10}. En España, debido a las deficiencias de la vigilancia epidemiológica de la TB, se ha recurrido en diversas ocasiones al análisis del consumo de fármacos antituberculosos, tanto a nivel nacional como regional, como fuente alternativa para describir la situación de la TB¹¹⁻¹³. En otros países también existen ejemplos de estimación de la incidencia de TB a partir del consumo de fármacos¹⁴⁻¹⁵. 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 TB.

Los objetivos de este trabajo han sido describir el perfil de consumo de fármacos antituberculosos en España y las modificaciones que ha sufrido en el período 1985-1995; determinar el patrón geográfico de dicho consumo para el año 1995, comparándolo con los datos de incidencia de TB notificadas; y por último, estimar el número de personas que realizaron tratamiento antituberculoso en el año 1995, como aproximación a la incidencia de enfermedad tuberculosa.

Material y métodos

La fuente de información que se ha utilizado es la Base de Datos de Medicamentos del Ministerio de Sa-

nidad y Consumo. Este sistema de información tiene cobertura nacional y registra el consumo extrahospitalario de fármacos del Sistema Nacional de Salud. Se seleccionaron todas aquellas especialidades farmacéuticas que contenían entre sus principios activos la isoniacida, rifampicina, etambutol o pirazinamida, y cuya presentación era adecuada para el tratamiento de la TB. Para cada una de estas especialidades farmacéuticas se obtuvo el número anual de envases vendidos desde el año 1985 al 1995, y a partir de esta cifra, se calculó la cantidad total de kilogramos de cada uno de los cuatro principios activos por año, para el conjunto del estado, y para cada comunidad autónoma y provincia.

Como unidad 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 OMS con propósito de comparación^{16,17}. El número de DDDs de cada principio activo se calculó en base a consumos medios diarios de 300 mg para la isoniacida, 600 mg para la rifampicina, 1.200 mg para el etambutol y 1.500 mg para la pirazinamida, según establece el *Nordic Council on Medicines*¹⁸. Se calcularon las DDDs por día dividiendo el número de DDDs entre 365, lo cual estima, en promedio, el número de personas que reciben diariamente tratamiento con cada principio activo.

Por último, para las comparaciones geográficas se calcularon las DDDs 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 de los censos y padrones existentes.

Del sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) se obtuvo el número de TB notificadas cada año por comunidad autónoma y provincia.

Se comparó el patrón geográfico provincial de consumo de los principios activos antituberculosos en 1995 con el de la incidencia de TB notificadas, utilizando para ello el coeficiente de correlación de Pearson.

Con el fin de estimar el número de personas que realizaron tratamiento antituberculoso en el año 1995 se elaboró un indicador en base al consumo de pirazinamida, porque su uso es bastante específico en la TB y su pauta de utilización estándar, de 1.500 mg diarios durante dos meses, se mantiene en las diferentes estrategias de tratamiento⁸. A pesar de que la pirazinamida es fármaco de primera elección en todas las pautas modernas de tratamiento de la TB también se emplean pautas que no la incluyen. 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 x 60 días), y el resultado indica el número de personas que realizaron este tratamiento durante el año.

Resultados

Tendencia temporal

El consumo de fármacos antituberculosos en España ha disminuido globalmente entre 1985 y 1995, y a la vez se han producido algunos cambios en los patrones de utilización. Los consumos de isoniácida y rifampicina disminuyeron globalmente en dicho periodo, con descensos marcados en el periodo 1987-1990 (25% y 34%, respectivamente), interrumpidos por aumentos en 1991 y 1992. Estos cambios presentan cierto paralelismo con la notificación de la TB al sistema EDO (*figura 1*). El consumo de etambutol se redujo a la mitad entre 1985 y 1995, pasando de una tasa de 12 DDDs/100.000 habitantes/día a 6 DDDs/100.000 habitantes/día, manteniendo una tendencia descendente a lo largo del periodo. Por el contrario, el consumo de pirazinamida, que partió en 1985 de una tasa próxima a cero, fue aumentando paulatinamente hasta una tasa de 8 DDDs/100.000 habitantes/día en 1995 (*figura 1*). Desde

1993 la pirazinamida pasó a ser el tercer fármaco antituberculoso más consumido superando al etambutol. La proporción de isoniácida consumida en presentaciones farmacéuticas en combinación con otros antituberculosos ha aumentado ligeramente desde un 50% en 1985 a un 56% en 1995.

Patrón geográfico en 1995

Analizando las tasas de consumo en 1995 por comunidades autónomas se encuentran grandes diferencias geográficas. Las mayores tasas de consumo para el conjunto de los fármacos antituberculosos se localizaron en Galicia, Cantabria, Asturias, el País Vasco, Ceuta y Melilla; por el contrario Canarias y Navarra tuvieron los menores consumos (*tabla 1*). Comparando este patrón geográfico con el de la TB notificada al sistema EDO se observan algunas discrepancias entre las que destacan las tasas de TB proporcionalmente bajas declaradas en el País Vasco, Castilla y León o Madrid, y las tasas altas de Castilla-La Mancha.

En la *figura 2* se presentan las tasas provinciales de consumo de fármacos antituberculosos en el año 1995. El patrón descrito por los cuatro principios activos analizados muestra grandes coincidencias, destacando con los consumos más elevados las cuatro provincias gallegas, Zamora, Cantabria, Asturias, Guipúzcoa, Vizcaya, Barcelona, Soria y Ceuta. Las tasas menores de consumo se localizaron en Navarra, Canarias y en algunas provincias de Castilla-La Mancha y Andalucía.

Los patrones geográficos descritos muestran ciertas coincidencias con el de la TB notificada al sistema EDO en 1995, en el que destacan nuevamente las provincias del noroeste de la península como zonas más afectadas por la TB (*figura 3*). Sería esperable que existiera una correlación elevada entre las tasas provinciales de consumo de los cuatro principios activos antituberculosos y las tasas de incidencia de TB notificadas, pero esto no se cumple totalmente, encontrándose coeficientes de correlación de Pearson de 0,52 para el consumo de etambutol, 0,60 para la pirazinamida, 0,62 para la rifampicina y 0,63 para la isoniácida. Entre las discrepancias más importantes destacan provincias como Vizcaya, Guipúzcoa, Ciudad Real y Madrid que se encuentran en el grupo de menor notificación de TB al sistema EDO y, sin embargo, tienen un nivel medio o alto de consumo de fármacos antituberculosos.

Estimación de personas tratadas con fármacos antituberculosos

La incidencia de TB notificadas al sistema EDO durante 1995 en España ascendió a 8.764 casos, lo que

Figura 1. Tendencia en los consumos de fármacos antituberculosos y en las tasas de incidencia de tuberculosis España, 1985-1995.

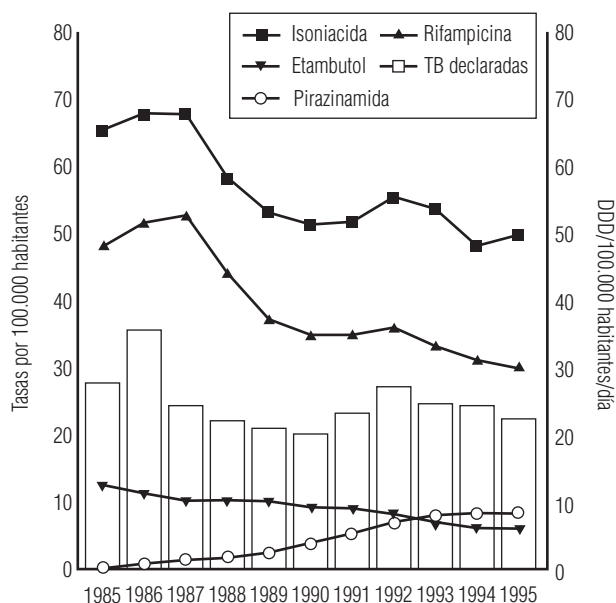
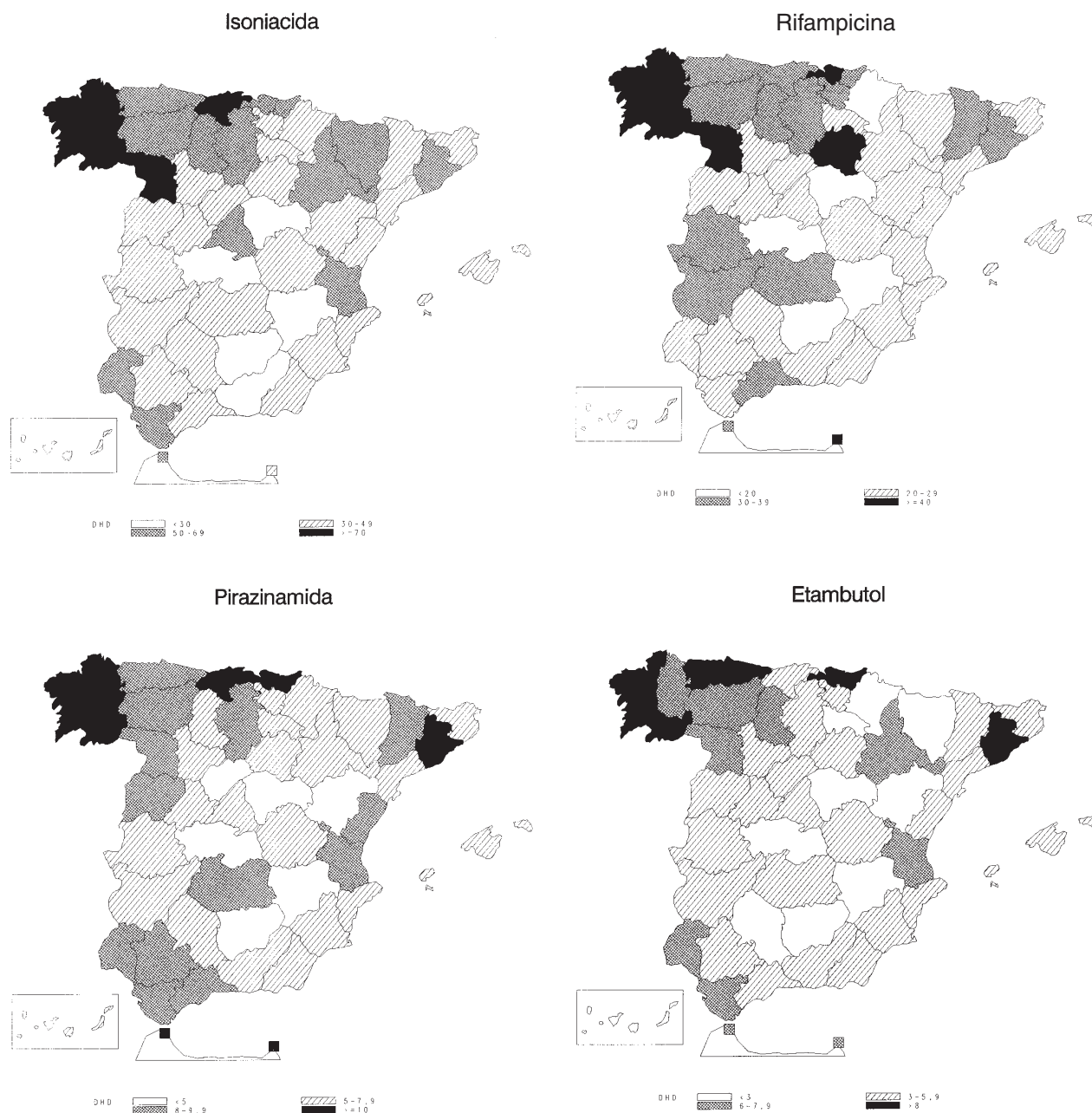


Figura 2. Consumo de fármacos antituberculoso por provincias en 1995.
(*)En dosis diarias definidas (000) por 100.000 habitantes y día.



supone una tasa de 22/100.000 habitantes. Para ese mismo año, a partir del consumo de pirazinamida se estima que podrían haber completado tratamiento con este fármaco un total de 18.858 personas a razón de 1.500 mg/día durante dos meses, lo que supone una tasa de 48 por 100.000 habitantes. Puesto que existen pautas antituberculosas que no incluyen la pirazina-

da, ésta sería una estimación mínima de nuevos inicios de tratamiento. El número de personas que pueden haber sido tratadas con rifampicina bajo el supuesto de dosis 600 mg/día durante seis meses asciende a 23.554, suponiendo una tasa de 61/100.000 habitantes. Considerando la utilización de la isoniacida en dosis de 300 mg/día durante 6 meses, tanto en el tratamiento como

Tabla 1. Consumos de fármacos antituberculosos e incidencia de tuberculosis notificada en España en 1995.

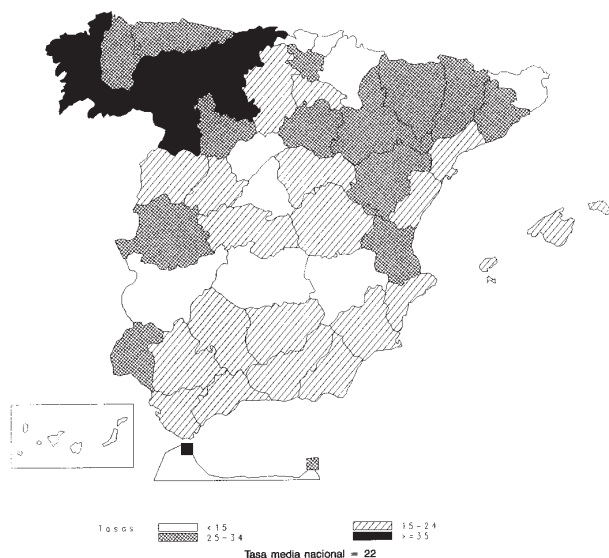
Comunidades autónomas	Isoniacida		Rifampicina		Etambutol		Pirazinamida		Tuberculosis (EDO)	
	DDD/d	DHD	DDD/d	DHD	DDD/d	DHD	DDD/d	DHD	Casos	Tasas
Andalucía	2.875	39	1.798	25	308	4	538	7	1.455	20
Aragón	594	50	331	28	54	5	75	6	310	26
Asturias	684	64	423	39	97	9	101	9	351	33
Baleares	280	40	177	25	36	5	51	7	133	19
Canarias	408	27	268	18	26	2	82	5	141	9
Cantabria	398	74	200	37	26	5	54	10	198	37
Castilla y León	1.337	51	875	33	130	5	187	7	226	9
Castilla-La Mancha	577	34	405	24	46	3	85	5	734	43
Cataluña	3.061	51	1.856	31	490	8	529	9	1.586	27
C. Valenciana	1.755	46	1.031	27	221	6	293	8	1.011	26
Extremadura	415	37	389	35	37	3	81	7	180	16
Galicia	2.634	99	1.422	54	266	10	370	14	1.264	48
Madrid	2.672	54	1.312	27	263	5	362	7	569	12
Murcia	446	41	299	28	56	5	56	5	205	19
Navarra	165	32	94	18	11	2	29	6	71	14
País Vasco	1.215	58	778	37	176	8	218	10	190	9
La Rioja	135	49	63	23	7	2	16	6	61	22
Ceuta	40	57	25	36	4	6	7	11	60	87
Melilla	31	47	29	44	5	7	7	11	19	29
Total Nacional	19.722	50	11.777	30	2.259	6	3.143	8	8.764	22

DDD/d, dosis diarias definidas por día; DHD, dosis diarias definidas por día y por 100.000 habitantes; tasas, casos de tuberculosis por 100.000 habitantes.

en la profilaxis de la TB, se puede estimar que 39.444 personas podrían haber recibido un tratamiento completo. Por último, las dosis de etambutol consumidas suponen una pauta completa de tratamiento para 13.536

personas, a razón de 1.200 mg./día durante dos meses, y una tasa de 35/100.000.

Figura 3. Tasa de incidencias de tuberculosis por provincias en 1995. Tasa por 100.000 habitantes. Notificada al sistema de enfermedades de declaración obligatoria.



Discusión

Las Bases de Datos de Medicamentos recogen el consumo extrahospitalario de fármacos antituberculo-so en el Sistema Nacional de Salud desde 1985, de forma sistemática a lo largo del tiempo y para todo el Estado, lo que garantiza una buena comparabilidad de los datos. No incluyen el consumo en prisiones ni el hos-pitalario. El primero produce sin duda una infraestima-ción del consumo total de fármacos antituberculosos, aún más si tenemos en cuenta la mayor incidencia de la TB en el medio penitenciario¹⁹. El tratamiento de la TB con frecuencia se inicia a nivel hospitalario, pero te-niendo en cuenta que su duración es de al menos seis meses, lo habitual es que la mayor parte se realice fuera del hospital. Al ser fármacos sujetos a aportación re-ducida, es decir, coste mínimo en relación a su precio, se puede suponer que será infrecuente la prescripción privada. Por todo ello, puede considerarse que esta fuen-te tiene buena representatividad del consumo total de antituberculosos. Desconocemos qué proporción de di-chos fármacos se han utilizado en el tratamiento de la

TB, ya que un porcentaje de los fármacos dispensados no son consumidos, se usan en el tratamiento de infecciones por micobacterias atípicas y la rifampicina tiene también otras indicaciones; pero estos usos tienen una repercusión sobre el consumo mucho menor.

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 OMS¹⁶. Se refiere a la dosis media recomendada en adultos, que no es necesariamente la dosis más frecuentemente prescrita o usada.

En España, durante el período 1985-1995, 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 a la pirazinamida como fármaco de primera elección⁸. Esta afirmación se ve respaldada en los resultados, que evidencian un fuerte aumento en el consumo de pirazinamida y la disminución del etambutol. En este contexto, los aumentos en los consumos de isoniacida y rifampicina en 1990 y 1991 muy probablemente se deban a aumentos reales en el número de personas tratadas, bien por mejoras en el diagnóstico, o sobre todo, por aumento en la incidencia de TB. En distintos lugares, incluyendo países industrializados, se ha descrito una reemergencia de la TB en los últimos años,²⁰ que se atribuye al deterioro de las condiciones de vida, la emigración desde áreas de elevada prevalencia, la epidemia de VIH/sida, el abuso del alcohol y drogas, y a deficiencias en la respuesta del sistema sanitario por la ausencia de programas de salud pública, falta de coordinación de actividades y al elevado incumplimiento de los tratamientos²⁰⁻²².

Los patrones geográficos de consumo de fármacos antituberculosos son, en líneas generales, compatibles con la notificación de TB al sistema EDO²³. Las diferencias entre ambos patrones geográficos pueden deberse a la utilización de diferentes pautas de tratamiento (corta, larga, intermitente), al distinto grado de cumplimiento de los tratamientos prescritos, que podría dar lugar a consumos diferentes para un mismo número de enfermos, y a la proporción de TB en VIH positivos. Estas diferencias geográficas en los consumos pueden servir para detectar aspectos susceptibles de mejora en los programas de TB, por ejemplo, la prescripción de presentaciones no combinadas que tiende a favorecer la monoterapia, o la utilización de pautas largas que tiende a favorecer el abandono de los tratamientos. No obstante, en las provincias donde el consumo de antituberculosos es mucho mayor al que le corresponde por la incidencia de TB notificada habría que sospechar una subdeclaración importante de casos de TB.

La aproximación a la incidencia o prevalencia de TB a partir del consumo de cualquiera de los antituber-

culosos plantea sesgos importantes. La isoniacida es bastante específica para la TB, 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. La rifampicina tiene problemas similares, y aunque no se usa en profilaxis antituberculosa, tiene otras indicaciones diferentes de la TB¹¹. El etambutol y la pirazinamida son bastante específicos del tratamiento de la TB, y la práctica totalidad de pautas de tratamiento incluyen uno de ellos 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.

Teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas, resulta más realista estimar un rango para la incidencia de TB, que su valor exacto. En este momento probablemente el mejor estimador de la incidencia mínima de TB 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 TB. El consumo de rifampicina o la suma entre pirazinamida y etambutol podrían aportar estimadores que acoten por arriba la incidencia real de TB. Según esto, la tasa de incidencia de TB en 1995 para el conjunto de España podría considerarse no inferior a 48 por 100.000 y no superior a 61 casos por 100.000 habitantes. Estas estimaciones duplican ampliamente la incidencia de TB notificada²³, y denotan una importante subnotificación al sistema EDO, hallazgo ya descrito en estudios previos a partir de datos de consumo de fármacos¹¹⁻¹³. También superan ligeramente la tasa de 40 por 100.000 habitantes obtenida en un amplio estudio realizado en 1992 en España²⁴. 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 habitantes²⁵ coincide prácticamente con los 43,2 casos por 100.000 que se estiman a partir del consumo de pirazinamida.

Los resultados demuestran que el consumo de fármacos antituberculosos aporta información de enorme interés para conocer la situación epidemiológica de la tuberculosis. Tras los cambios en las pautas de tratamiento, probablemente la pirazinamida es el principio activo que presenta más ventajas para estimar la incidencia de tuberculosis en la población. No obstante, esta fuente de información no sustituye la necesidad de buenos sistemas de vigilancia epidemiológica sobre TB que son herramientas imprescindibles para el éxito de los programas de prevención y control de esta enfermedad. La reforma del sistema de vigilancia epidemiológica,²⁶ actualmente en curso, puede ser la solución definitiva a las necesidades de información epidemiológica sobre TB en España.

Bibliografía

1. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull WHO* 1993; 71:297-306.
2. Perrocheau A, Schwoebel V, Veen J. Surveillance of tuberculosis in the WHO European Region in 1995: results of the feasibility study. *Eurosurveillance* 1998;3:1-5.
3. 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.
4. Castilla J, Gutiérrez A, Guerra L, Pérez de la Paz J, Noguer I, Ruiz C et al. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis at AIDS diagnosis in Spain: epidemiological differences and implications for control. *AIDS* 1997;11:1.583-8.
5. Schwoebel V, Delmas MC, Hamers F, Alix J, Brunet JB. Tuberculosis as an AIDS-defining disease in Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 1996;1:286-8.
6. García Rodríguez JF, de Juan Prego J, Vázquez Castro J. ¿Cuántos casos de tuberculosis no son declarados?. *Med Clin (Barc)* 1994;103:490-3.
7. Programa de prevención y control de la tuberculosis en Barcelona. La tuberculosis en Barcelona. Informe 1995. Barcelona: Instituto Municipal de la Salud; 1996.
8. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:24-31.
9. Lee D, Bergman V. Studies of drug utilization. En: Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone, 1989.
10. Sartor F, Walckiers D. Estimate of disease prevalence using drug consumption data. *Am J Epidemiol* 1995;141:782-7.
11. 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.
12. Carvajal A, Martín Arias L, Revilla F, Ordax J. Declaración de tuberculosis y consumo de tuberculostáticos en las provincias de León y Valladolid (carta). *Med Clin (Barc)* 1985;84:758.
13. 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.
14. Maggini M, Salmaso S, Alegiani SS, Caffari B, Raschetti R. Epidemiological use of drug prescriptions as markers of disease frequency: an Italian experience. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1299-307.
15. Theodoracopoulos P, Dimadi M, Constantopoulos SH. Calculation of new cases of tuberculosis from the consumption of antituberculosis medications; comparison with notification rates (letter). *Respiration* 1992;59:64.
16. Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW et al. Studies in drug utilization: methods and applications. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 1979 (WHO regional publications, European Series no. 8).
17. Tognoni G, Laporte JR. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Salvat Editores, 1983.
18. Nordic Statistics on Medicines, 1987-1989. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1990 (NLN publication no. 30).
19. Martín Sánchez V, Álvarez-Guisasola F, Álvarez JL. Predictive factors of *Mycobacterium tuberculosis* infection and pulmonary tuberculosis in prisoners. *Int J Epidemiol* 1995;24:630-6.
20. World Health Organization report on the tuberculosis epidemic. *Tuberculosis: A global emergency*. Geneva: WHO; 1994.
21. Kaye K, Frieden TR. Tuberculosis control: the relevance of classic principles in an era of acquired immunodeficiency syndrome and multidrug resistance. *Epidemiol Rev* 1996; 18:52-63.
22. Millard FJC. The rising incidence of tuberculosis. *J R Soc Med* 1996;89:497-500.
23. Centro Nacional de Epidemiología. Situación actual y evolución de la tuberculosis en España. *Bol Epidemiol Sem* 1996;4:153-6.
24. Collaborative Group for the Study of Tuberculosis in Spain. Epidemiological trends of tuberculosis in Spain from 1988-1992. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:522-8.
25. 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.
26. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. BOE num. 21, 24/01/96.