

Correspondencia:

Dra. Nora Morcillo
Hospital Dr. Antonio A. Cetrángolo
Italia 1750 (1602) Florida, Buenos Aires
E-mail: nora_morcillo@yahoo.com.ar

Recibido: 20/01/09 - Aceptado: 22/03/09

Tuberculosis pediátrica, MDR-TB y XDR-TB en la provincia de Buenos Aires durante el período 2002-2007

Autores: Nora Morcillo¹, Belén Imperiale^{1,2}, Jorge Corral³

¹Hospital Dr. Antonio A. Cetrángolo, V. López, Buenos Aires.

²Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONICET) Argentina.

³Programa de Control de Tuberculosis de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Los objetivos de este estudio fueron: describir la incidencia de tuberculosis (TB), MDR-TB y XDR-TB en niños y adultos, y analizar la transmisión entre contactos comprobados. Fue realizado un análisis retrospectivo de los casos notificados al Programa de Control de Tuberculosis de Buenos Aires (PCTB). Durante este lapso se notificaron 30 784 casos nuevos de TB, 4 276 (14.0%) niños y 26 508 adultos. El 4.9% (14/284) y el 7.1% (146/2 042) de los niños y adultos tenían MDR-TB, 5.1% (13/256) de los niños y 5.3% (86/1 616) de los adultos eran vírgenes de tratamiento. Se registraron 12 casos de XDR-TB en adultos, 3 sin tratamiento previo. Además 25.0% (40/160) de los casos MDR pertenecían a 9 familias o eran trabajadores de salud. La transmisión en estos casos fue verificada por pruebas moleculares. La evaluación del tratamiento para casos con MDR-TB o XDR-TB pudo realizarse en 47.5% de los casos ya que de 76 adultos y 6 niños no se obtuvo información. Asimismo, se pone de manifiesto la necesidad de contar con una notificación exhaustiva y un riguroso estudio de cohortes que permitan conocer y evaluar la situación real de la TB en la provincia. Debería asimismo recomendarse el incremento en la realización de cultivos y pruebas de sensibilidad que permitan determinar el perfil de resistencia bacteriana para tratar apropiadamente la TBP y la MDR-TB, indicadores de transmisión activa y del impacto de las actividades del PCTB en la comunidad.

Palabras clave > incidencia de tuberculosis, tuberculosis multiresistente, evaluación de tratamiento

Abstract

Paediatric tuberculosis, MDR and XDR-TB in Buenos Aires province during the period 2002-2007

The aims of the study were to describe the incidence of tuberculosis (TB), multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in children and adults and to analyze the transmission of infection among proved contacts. The method was a retrospective analysis of notified cases to the TB Control Programme of Buenos Aires province. During the period 2002-2007, 30 784 TB cases were notified; 4 276 (14.0%) were children and 26 508 adults. The prevalence of MDR-TB was 4.9% (14/284) among children and 7.1% (146/2042) among adults. The proportions of MDR-TB cases who had not had any previous TB treatment were 5.1% (13/256) in children and 5.3% (86/1616) in adults. A total of 12 XDR-TB cases were notified in adults; 3 of them without any previous TB treatment. Among the 160 MDR-TB cases, 40 belonged to 9 families or were health workers. Transmission in these cases was traced by molecular epidemiology tests. Data on evaluation of treatment outcomes were only available for 47.5% of MDR-TB cases; no information was registered in 76 adults and 6 children. Intensive notification and strict follow-up of cohort of cases are needed in order to know and assess the actual TB situation in the province. It is also recommended to increase the use of cultures and drug susceptibility tests to have better estimates of the prevalence of drug-resistant TB, prescribe more effective treatment of TB and MDR-TB, improve indicators of infection transmission and better assess the impact of the TB control activities in the community.

Key words > incidence of tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, evaluation of treatment

Introducción

La incidencia y prevalencia de tuberculosis pediátrica (TBP) en el mundo varía según la carga de la enfermedad en cada país. Ha sido estimado que alrededor de 3 millones de niños menores de 15 años están infectados con *Mycobacterium tuberculosis*. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los niños representan entre 10% y 20% de todos los casos de TB y estos casos se encuentran concentrados generalmente en los grupos más vulnerables desde el punto de vista socioeconómico^{1,2}.

Por otra parte, la notificación de casos de tuberculosis (TB) en la República Argentina durante el año 2006 fue de 11 068 casos con una tasa de incidencia de 28.4%000 habitantes. Esta cifra representó una disminución del 2.7% de todas las formas con respecto al año 2005^{3,4}. Además, la curva de incidencia desde el año 2002 muestra, en general y con la excepción del año 2003, una tendencia al descenso. Si bien se considera que este descenso se debe a la disminución de la enfermedad en los grupos de niños y adultos mayores, también se observa un incremento y desplazamiento de la curva hacia el grupo de los adultos jóvenes (15 a 24 años), hecho contradictorio a la tendencia.

La provincia de Buenos Aires concentra cada año alrededor del 45% de la carga total de TB del país con 4 385 casos notificados durante el año 2007. En el llamado conurbano bonaerense, integrado por cuatro regiones sanitarias (RSV, RSVI, RSVIIA y RSVIIB), se produjo en el mismo año, el 84.0% (3.682) de los casos totales de la provincia, con una tasa aproximada de 46%000 habitantes (PCTB, Provincia de Buenos Aires, año 2008, Corral J. comunicación personal). Las actividades de control de la enfermedad en la comunidad se encuentran agrupadas administrativamente dentro del marco del Programa de Control de Tuberculosis (PCTB) que cuenta con una estructura en forma piramidal que se abre desde el nivel central nacional a los niveles provinciales, regionales y municipales. La implementación de la estrategia DOTS/TAES -que incluye compromiso político para asegurar y financiar acciones de lucha antituberculosa completa y sostenida; diagnóstico temprano y adecuado basado en la bacteriología de calidad controlada; tratamiento estandarizado y supervisado con contención de los pacientes; provisión efectiva y constante de medicamentos, y el

monitoreo y evaluación del funcionamiento integral del programa y su impacto en la comunidad- ha sido asumida a nivel nacional y provincial frente a los organismos internacionales que se ocupan del control de la TB en el mundo^{5,6}.

Por otra parte, la resistencia a drogas de primera línea (isoniacida, estreptomycin, rifampicina, etambutol y pirazinamida) empleadas en esquemas de tratamiento de enfermos pulmonares categoría I está incrementándose en el mundo y, lentamente, también en nuestro país^{7,8}.

La TB multiresistente (MDR-TB) es aquella causada por *M. tuberculosis* resistente al menos a isoniacida y rifampicina. Recientemente ha sido descripta la TB extensivamente resistente (XDR-TB) causada por cepas MDR-TB que también muestran resistencia a un agente inyectable (amikacina, kanamicina o capreomicina) y una fluoroquinolona^{9,11}. El tratamiento de MDR-TB y XDR-TB es más tóxico, costoso y de duración triplicada con respecto al tratamiento destinado a la enfermedad causada por gérmenes sensibles a los principales agentes con actividad anti-TB¹²⁻¹⁴.

La aparición de estas severas formas de TB constituye una amenaza para el éxito de los programas de control y alarma sobre el riesgo de contraer esta enfermedad por transmisión reciente a personas no expuestas a tratamiento previamente, entre ellos, los niños.

Tal como ocurre en los adultos, la TBP afecta a niños de ambos sexos pero existe un riesgo incrementado de mortalidad en los extremos de la vida. Así, niños pequeños, especialmente recién nacidos, tienen mayor riesgo de vida cuando están expuestos a fuentes contagiosas de la comunidad². Dado que muchos casos de TBP ocurren debido a la rápida progresión de una infección reciente en un breve período de incubación, los casos de TBP implican alta tasa de transmisión reciente en la comunidad. Por lo tanto, los niños infectados y enfermos son un parámetro indirecto para evaluar el impacto de las actividades del PCTB en la comunidad.

Considerando la situación actual de la TB en el mundo y en nuestro país, y la aparición de formas resistentes en incremento, se planteó este estudio con los objetivos de: describir la incidencia de tuberculosis general y pediátrica (TBP) en la Provincia de Buenos Aires en el período 2002-2007; comparar las proporciones de niños y adultos enfermos por MDR-TB y XDR-TB, y analizar la

transmisión de estas formas de la enfermedad entre contactos comprobados de TB.

Materiales y Métodos

Se realiza un análisis retrospectivo de los casos producidos durante el período 2002-2007, notificados al Programa de Control de Tuberculosis de la Provincia de Buenos Aires (PCTB)¹⁵.

Las variables seleccionadas para el análisis fueron: edad, género, localización de la enfermedad, confirmación bacteriológica, co-infección HIV, antecedentes de tratamiento, contacto comprobado con un caso de TB, sensibilidad bacteriana a los antibióticos, proporciones de adultos y niños con MDR-TB y XDR-TB, resultado final del tratamiento de pacientes con MDR-TB o XDR-TB (curado, terminado, tratamiento actual, abandono, recaída, fallecimiento).

El estudio de los contactos se realizó con elementos de la epidemiología convencional y por medio de pruebas moleculares. Por otra parte, y a fin de complementar el estudio sobre la diseminación de microorganismos entre individuos, los aislamientos MDR-TB, XDR-TB y los monorresistentes a rifampicina de pacientes diagnosticados y tratados en la región sanitaria V, fueron analizados genéticamente por medio de pruebas moleculares para genotipificación de micobacterias: *IS6110* RFLP y *spoligotyping*^{16,17}, a fin de obtener otro elemento molecular para confirmar la transmisión de estas mutantes resistentes^{18,19}.

Los datos generados en cada variable fueron recolectados en la base de datos Access 2007. Las diferencias entre los valores de las distintas variables obtenidas de adultos y niños fueron analizadas con el programa MedCalc (Applied Math, Mariakerke, Belgium) versión 9.5.0.2, empleando pruebas paramétricas (t-Student) y no paramétricas (Chi² o el test exacto de Fisher) según la distribución y magnitud de cada variable²⁰.

Definición de términos

Abandono: paciente que realizó tratamiento por más de un mes y lo retoma luego de haberlo interrumpido por dos meses o más, con baciloscopía de esputo positiva o negativa, que clínica y radiológicamente tiene evidencia de TB activa²¹.

Recaída: paciente con TB en cualquiera de sus formas, que realizó tratamiento completo en el

pasado, fue declarado curado por un médico, y accede nuevamente al sistema de salud con baciloscopía y/o cultivo de esputo positivo²¹.

Fracaso: paciente en tratamiento que continúa o vuelve con bacteriología positiva (baciloscopía y/o cultivo de esputo) al final del cuarto mes del tratamiento²¹.

Curado: paciente que ha cumplido con el tratamiento prescrito por el médico quien le ha dado de alta con exámenes bacteriológicos finales negativos²¹.

Tratamiento terminado: paciente que ha cumplido con el tratamiento prescrito por el médico quien le ha dado de alta²¹.

Contacto: personas expuestas a un enfermo de TB (caso índice) especialmente si éste es bacilífero, por más de cuatro horas diarias o bien convivientes²¹.

Resultados

Durante el período considerado fueron notificados 30 784 casos nuevos de TB en la Provincia de Buenos Aires, 4 276 (14,0%) niños y 26 508 adultos. Las proporciones de niños y adultos según las variables relevadas se muestran en la **Tabla 1**.

En adultos, la media de edad fue 35.0 años (intervalo: 15-98 años; 95% IC: 35.0-36.0) y en niños 8.0 (intervalo: 0.3-14; 95% IC: 7.0-8.0) años.

Según la información disponible, un total de 4 152 (13.5%) casos fue diagnosticado por cultivo correspondiendo al 9.9% (422/4 276) de casos de TBP y el 14.1% (3.730/26 508) de los casos de adultos.

La sensibilidad bacteriana fue determinada en aislamientos de 2 326 pacientes: 284 de 422 (67.3%) niños y 2 042 de 3 730 (54.7%) adultos. Si bien el 4.9% (14/284) y el 7.1% (146/2 042) de los casos de TBP y adultos respectivamente tenían MDR, 5.1% (13/256) de los niños y 5.3% (86/1 616) de los adultos eran vírgenes de tratamiento. El 3.7% (1/27) de los niños y el 13.6% (58/426) de los adultos re-tratados también presentaban MDR. Se registraron 12 casos de XDR en adultos, 3 sin tratamiento previo.

El 8.8% de los niños y el 12.4% (P: 0.27) de los adultos tenían una enfermedad causada por un aislamiento resistente a una o más drogas excepto la combinación isoniacida-rifampicina, que define la multirresistencia (MDR). Estos porcentajes se incrementaron en los grupos sin tratamien-

Tabla 1. Características de los pacientes niños y adultos según las variables clínicas y epidemiológicas consignadas

Características de la enfermedad	Niños % (n/N)	Adultos % (n/N)
Población incluida	14.0 (4 276/30 784)	86.0 (26 508/30 784)
Edad mediana (intervalo). Años	8.0 (7.0-8.0)	35.0 (35.0-36.0)
Localización		
Pulmonar	87.8 (3 756/4 276)	82.1 (21 757/26 508)
Extrapulmonar	12.2 (520/4 276)	17.9 (4 751/26 508)
Co-infección HIV		
Positivos	1.6 (67/4 276)	5.1 (1362/26 508)
Desconocido	98.4 (4 209/4 276)	94.9 (25 146/26 508)
Antecedentes de tratamiento	5.8 (249/4 276)	10.6 (2 797/26 508)
Confirmación bacteriológica	23.9 (1 021/4 276)	66.0 (17 471/26 508)
Cultivos positivos	41.3 (422/1 021**)	21.3 (3.730/17 471**)
Pruebas de sensibilidad	67.3 (284/422)	54.7 (2 042/3 730)
Casos con MDR	4.9 (14/284)	7.1 (146/2 042)
Inicial	5.1 (13/256)	5.3 (86/1616)
Retratados	3.7 (1/27)	13.6 (58/426)
Casos con XDR	-	0.6 (12/2.042)
Inicial	-	0.2 (3/1.616)
Retratados	-	2.1 (9/426)
Contactos entre casos MDR	64.3 (9/14)	21.2 (31/146)
Seguimiento del tratamiento para MDR-TB		
Evaluados	57.0 (8/14)	48.0 (70/146)
Actual	(3/14)	17.8 (26/146)
Completado	(5/14)	13.0 (19/146)
Abandono	-	4.8 (7/146)
Recaída	-	4.1 (6/146)
Fallecidos	-	8.2 (12/146)
Sin información	43.0 (6/14)	52.0 (76/146)

** : Cultivos totales efectuados a niños y adultos respectivamente

to previo: niños 22.9% y adultos 29.9%. Las drogas más frecuentemente asociadas a mono-resistencia fueron la isoniacida seguida de la estreptomina.

El análisis de la información arrojó un total de 2 193 casos con antecedentes comprobados de contacto con otro paciente, esto equivalía al 32.4% (1 386/4 276) para los niños y al 3.0% (807/26 508) para los adultos respectivamente. El análisis posterior efectuado sobre los casos con MDR y XDR-TB exclusivamente reveló que el 25.0% (40/160) de los MDR estaba comprendido entre miembros de 9 familias, 4 niños pertenecían a 3 familias diferentes con adultos enfermos en ellas. Asimismo, fue verificada la transmisión de una única cepa de *M. bovis* MDR entre padre (caso índice) e hija adul-

ta y conviviente. El caso índice se desempeñaba como trabajador en un matadero de bovinos en la zona sur de la Provincia de Buenos Aires y padeció la enfermedad durante varios años falleciendo finalmente. La hija recibió un tratamiento adecuado durante 18 meses y se curó.

El estudio de los contactos también demostró transmisión nosocomial de aislamientos sensibles y/o resistentes a los tuberculostáticos entre pacientes y trabajadores de salud de distintos hospitales del conurbano bonaerense, La Plata y Mar del Plata (Cervelli M R, Gravina E, Aguirre A, Colino C, Morcillo N, comunicación personal). La transmisión en todos estos casos fue corroborada por las pruebas moleculares en los casos en que fue posible obtener el cultivo de la micobacteria causante

de la enfermedad. Los resultados se muestran en las **figuras 1 y 2**.

Para los casos con MDR y XDR, la evaluación del tratamiento mostró 26 adultos y 3 niños aún

en tratamiento al momento de la recolección de los datos; 5 niños y 19 adultos habían completado el esquema prescripto; 7 adultos lo habían abandonado; 6 reingresaron al sistema como recaídas y 12 fallecieron. Además, no fue posible obtener información de 76 individuos entre ellos 6 niños, por lo tanto, se desconoce su destino final.

Discusión

La Provincia de Buenos Aires cuenta con una red muy extensa de casi 2.000 establecimientos de orden nacional, provincial, municipal y mixto, de distinta complejidad (desde centros de salud hasta hospitales interzonales) distribuida y coordinada por las distintas regiones sanitarias que se muestran en la **figura 1**. La mayoría de estos establecimientos cuentan con médicos y personal de enfermería capacitados para la búsqueda de casos de TB. Dependiendo de la complejidad de estos centros, los pacientes pueden ser detectados como casos de TB y ser diagnosticados y/o derivados según la extensión de la enfermedad, el estadio o el estado general en que se encuentren. Algunos de estos centros asistenciales poseen laboratorios habilitados y capacitados para efectuar el diagnóstico de TB empleando distinta complejidad técnica que va desde la simple toma de muestra para posterior derivación, hasta la realización de técnicas complejas que incluyen identificación, tipificación y determinación de la sensibilidad bacteriana a los fármacos con actividad anti-TB^{22, 26}. Actualmente existen en funcionamiento 126 La-

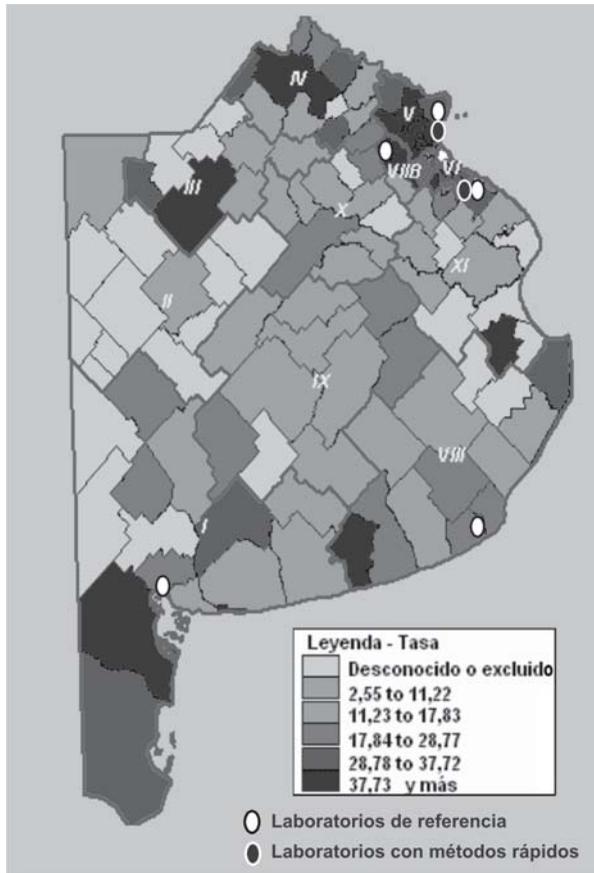


Figura 1. Mapa de la Provincia de Buenos Aires con regiones sanitarias y centros de referencia

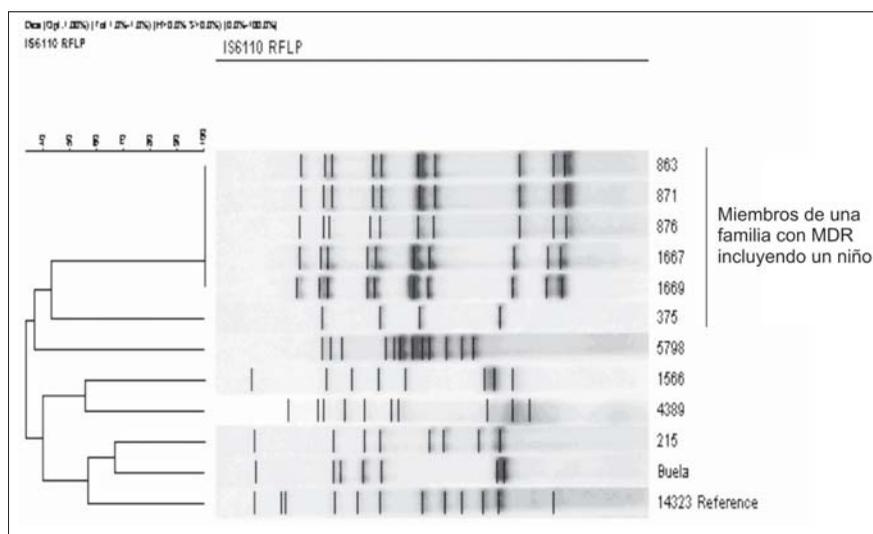
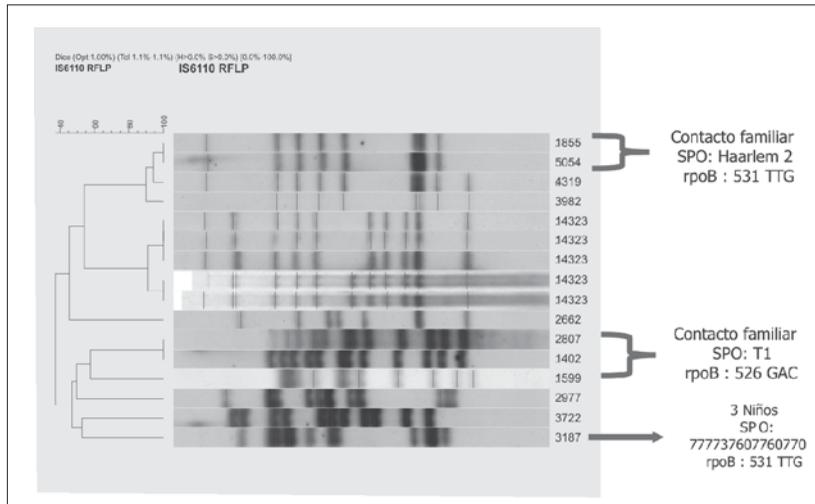


Figura 2. Análisis molecular de aislamientos de casos MDR-TB en adultos y niños empleando la técnica *IS6110*RFLP



SPO: spoligotyping código octal correspondiente al spo-ligotipo de cada aislamiento; Haarlem 2: patrón genético de spoligotyping característico de la familia denominada Haarlem; *rpoB*: gen que codifica para la subunidad B de la enzima ARN polimerasa de *M. tuberculosis*. Los números indican la posición en el genoma bacteriano donde se encuentra la mutación que hace que el aislamiento sea resistente a rifampicina. Las llaves indican contacto in-trafamiliar.

Figura 3. Análisis molecular de aislamientos de casos MDR-TB en adultos y niños empleando la técnicas moleculares *IS6110* RFLP y spoligotyping.

boratorios en las distintas regiones sanitarias que diagnostican TB por medio del examen directo y 16 que efectúan y notifican cultivos⁷. Tres laboratorios actúan como centros de referencia provincial y dos cuentan con métodos rápidos de diagnóstico y determinación de sensibilidad bacteriana (**figura 1**)²⁷⁻²⁹. Esta red tan amplia funciona coordinada por los institutos que conforman el ANLIS (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias E. Coni e Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas C. Malbrán). A pesar de esta extensa red sanitaria, en la provincia de Buenos Aires se producen cada año aproximadamente la mitad de los casos totales de TB del país (PCTB, Provincia de Buenos Aires, año 2008, Corral J. comunicación personal).

La aparición de las formas resistentes de TB es consecuencia inevitable del uso extendido de los antibióticos. El tratamiento estandarizado para enfermos pulmonares que integran la categoría I según la Organización Mundial de la Salud, debe tener una duración total de seis meses. La indicación de implementación de la estrategia DOTS/TAES⁵ en la escena terapéutica surgió como la única alternativa disponible hasta el presente para asegurar la correcta administración de los fár-

macos en esquemas combinados y evitar la selección de mutantes resistentes a cada uno de ellos individualmente.

En un enfermo, el hecho de que el agente causante de la enfermedad presente resistencia a los agentes quimioterápicos de uso estandarizado, condiciona el éxito del tratamiento, especialmente si se verifica MDR-TB o XDR-TB y conlleva otro peligro definido como es la amplificación de la resistencia, la cual se va adquiriendo paulatinamente al agregar a los esquemas drogas individuales a los que la bacteria conserva todavía sensibilidad, o sea realizando monoterapia encubierta³⁰.

En la última década, la resistencia bacteriana y las formas multidrogo resistentes han ido incrementándose en el mundo atrayendo cada vez más atención sobre estas formas de TB. En el año 2006 se llegó a la definición de la resistencia extendida a raíz de los casos ocurridos en Sudáfrica^{9, 10}.

Los pacientes afectados con cepas resistentes, especialmente MDR-TB y XDR-TB, plantean un desafío clínico, ya que la enfermedad amenaza con convertirse en incurable, y también un problema epidemiológico serio, ya que ha sido comprobado que estos microorganismos se transmiten a huéspedes susceptibles y desencadenan enfermedad en

personas que no habían recibido tratamiento previamente, por ejemplo los niños⁹⁻¹¹.

En este estudio se puso de manifiesto que el grupo de los niños se vio afectado por la MDR-TB en la misma proporción que los adultos sin tratamiento previo. Los casos de MDR-TB pediátrica han sido informados en otros países y están también, como en este estudio, relacionados con el número de adultos con resistencia que presenta la comunidad. Estos casos plantean un problema adicional ya que muchas veces no se cuenta con formulaciones pediátricas de los medicamentos para el tratamiento de esta forma de TB³¹. Este hecho comprueba la aseveración sobre la transmisión en la comunidad de estas bacterias a grupos vulnerables de los cuales los niños son un buen ejemplo.

Por otra parte, se ponen también de manifiesto las falencias serias en cuanto al seguimiento de los casos notificados, ya que sólo 8 de 14 niños y 48% de adultos con aislamientos resistentes pudieron ser evaluados. Estas importantes pérdidas de la cohorte pueden tener varias causas, entre las que se encuentran: discontinuidad de la provisión de medicamentos de segunda línea por períodos irregulares de tiempo con la consecuente derivación del caso; falta de capacitación médica para tomar el caso; la imposibilidad de realizar DOTS-Plus a algunas personas co-infectadas con el HIV de difícil manejo clínico-social; una baja accesibilidad a centros donde se realice DOTS-Plus^{12, 14}.

Se manifiesta por lo tanto como una necesidad imperiosa contar con una notificación exhaustiva y un riguroso estudio de cohortes que permitan conocer y evaluar la situación real de la TB en la provincia. La disminución en el número total de casos nuevos en clara discordancia con la tendencia a concentrarse en el grupo de adultos jóvenes y la aparición permanente de otros indicadores de alarma, sugieren varias explicaciones alternativas considerando que puede existir un sub-registro de los casos reales. Una de las causas de este sub-registro podría no estar ocasionada sólo en una disminución del registro de casos sino también en la llegada tardía de los pacientes al sistema de salud por motivos socioeconómicos, por ejemplo.

Los resultados también muestran las carencias en elementos diagnósticos que nos permitan conocer mejor la situación de la enfermedad en la comunidad y efectuar una vigilancia epidemiológica de mayor calidad. Las formas predominantemente pulmonares en los niños y la extensión de

las lesiones que permiten diagnóstico por baciloscopia en menores de cinco años, sugieren que deben buscarse las causas reales de la disminución en la notificación de casos. Además, debería recomendarse el incremento en la realización de cultivos (por ejemplo para la mayoría de los niños y los co-infectados con el HIV) para alcanzar un diagnóstico de certeza de los casos y para contar con el material biológico indispensable para efectuar las pruebas de sensibilidad a drogas de primera línea rápidamente y en cuanto se sospecha fracaso o recaída de pacientes en tratamiento. Actualmente, las indicaciones para la realización de cultivo y antibiograma son claras y precisas, destinadas a casos clínica y epidemiológicamente sospechosos de TB pulmonar: pacientes pediátricos, inmunosuprimidos especialmente los co-infectados con el HIV, sintomáticos respiratorios con baciloscopías reiteradas negativas; sospecha de TB extrapulmonar; antecedentes de tratamiento por fracaso, recaída o abandono, o con baciloscopia positiva al segundo mes para descartar una micobacteriosis o multirresistencia; contacto confirmado de MDR-TB²⁹. Pero frecuentemente la dificultad para acceder a un laboratorio que permita la realización de cultivos ocasiona que el médico resigne el diagnóstico solamente a la baciloscopia de mayor accesibilidad. Por sus características y la población afectada, esto podría resultar particularmente grave en el caso de la TBP y la co-infección con el HIV. En ambos casos deberían agotarse las posibilidades para conseguir el diagnóstico por cultivo.

Otra falencia grave que ponen de manifiesto los resultados de este trabajo es el bajo número de pacientes niños y adultos investigados para el HIV (**tabla 1**). Dentro del grupo de "Desconocido" están incluidos pacientes investigados sin resultado notificado, cifra de la que es imposible extraer el número real de pacientes con resultado negativo. Este problema debería ser abordado por la conducción de ambos programas, TB y HIV/SIDA, para que, al aunar esfuerzos y trabajar mancomunadamente, se lograra incrementar la calidad de la información sobre ambas enfermedades.

Para incrementar la búsqueda de casos y ampliar el número de cultivos de diagnóstico a realizar la red debería optimizar su funcionamiento incorporando técnicas que permitan una mejor búsqueda de casos, que cubra todas las necesidades de la población de la provincia, en forma ra-

cional y repartiendo las responsabilidades según capacidad técnica, complejidad y recursos humanos del establecimiento. Por lo tanto, sería necesario en algunos casos actualizar equipamiento y personal y difundir las actividades que desarrolla cada uno para que cada laboratorio pueda cumplir su papel dentro de la red en un verdadero y optimizado sistema de referencia y contrarreferencia.

Por último, cabe considerar que el diagnóstico de certeza por medio del cultivo y los resultados de sensibilidad bacteriana orientarán al médico tratante para ajustar el esquema terapéutico asegurando que el paciente reciba drogas a las cuales la bacteria es sensible *in vitro*, evitando la administración de fármacos probablemente no útiles para controlar el crecimiento bacteriano, pero tóxicos para el metabolismo del huésped. Esta actitud general del sistema de salud conducirá a la implementación de un esquema terapéutico adecuado que permita tratar apropiadamente todos los casos de tuberculosis particularmente los pediátricos y los que presentan resistencias a la medicación, ambos indicadores de transmisión activa y del impacto de las actividades del PCTB en la comunidad.

Agradecimientos

A la Licenciada Elisa E. Vilaró, Carlos Balbona y Melisa Panella Amigó por la realización del trabajo técnico y el soporte estadístico de este manuscrito. Al equipo de profesionales de la Provincia de Buenos Aires encargados del diagnóstico, tratamiento y control de los casos de tuberculosis.

Referencias

1. WHO report 2008. Global tuberculosis control. www.who.int/tb/publications/global_report/2008/chapter_1/en/index.html.
2. Morcillo N. Tuberculosis in Children. En: Palomino JC., Leao SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007. From basic science to patient care. 3rd Ed. <http://www.tuberculosis-textbook.com/tuberculosis2007>, pp 525-58.
3. Global tuberculosis control. WHO report 2008. Capítulo 3, 1.2 Data reported to WHO in 2007, Annex 3, pp 215.
4. INER Dr. Emilio Coni. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. PRO.TB.Doc.Tec. 07/07. Santa Fe, Noviembre 2007.
5. World Health Organization. Programmes and projects. Tuberculosis. Pursue high-quality DOTS expansion and enhancement: <http://www.who.int/tb/dots/en/index.html>
6. Floyd K, Wilkinson D, Gilks C. Comparison of cost-effectiveness of directly observed treatment (DOT) and conventionally delivered treatment for tuberculosis: experience from rural South Africa. *BMJ* 1997; 315: 1407-11.
7. World Health Organization. Laboratory Services in Tuberculosis Control Part II: Microscopy. 1998. WHO/TB 98.258.
8. Kent PT, Kubica G P. Public Health Mycobacteriology. A Guide for the Level III Laboratory. U.S. Centres for Diseases Control, Department of Health and Human Services. Atlanta, 1985.
9. International Union against Tuberculosis and Lung Disease Technical Guide. Sputum Examination for Tuberculosis by Direct Microscopy in Low Income Countries. 5th Ed. Paris, 2000.
10. Canetti G, Fox W, Khomenko A, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs. *Bull World Health Organization* 1969; 41: 21-43.
11. Leao SC, Martin A, Mejia GI, et al. Identification of *M. tuberculosis* Complex and differentiation of species belonging to the complex. En: Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria. 1^a Ed. Bruselas. 2004, pp: 37-43.
12. BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE Kits For the antimycobacterial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. 2002.
13. Heifets LB. Conventional methods for antimicrobial susceptibility testing of *M. tuberculosis*. En: Bastian I, Portaels F. Multidrug-resistant tuberculosis. 1st Ed. London: Kluwer Academic Publishers, 2001: 135-6.
14. Palomino JC. Novel rapid antimicrobial susceptibility tests for *M. tuberculosis*. En: Bastian I, Portaels F. Multidrug-resistant tuberculosis. 1^{era} Ed. London. Kluwer Academic Publishers, 2001, p. 145=62
15. World Health Organization and International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No 4. Prevalence and trends. The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug-resistance surveillance. Geneva, Switzerland, 2008; WHO/TB 2008.
16. ANLIS C. G. Malbrán, INER Dr. Emilio Coni. La Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis en la detección oportuna y control de la resistencia a drogas antituberculosas. PRO.TB.Doc.Tec. 07/07. Santa Fe, Noviembre 2007.
17. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575-80.
18. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs - worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55: 301-5.
19. Mateelli A, Migliori GB, Cirillo D, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* epidemiology and control. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 857-71.
20. Farmer P, Kim JY. Community based approaches to control of multidrug-resistant tuberculosis: introducing "DOTS-plus". *B M J* 1998; 317: 671-4.
21. Gupta R, Espinal MA, Jaramillo E, Ravigliani MC. Management of MDR-TB in resource-limited countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6 S1: 28.

22. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-28.
23. Newman T, Browner W, Cummings S, Hulley S. Designing an observational study. En: Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Hearst D, Newman T. *Designing clinical research*. 2^{da}. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, p. 108-19.
24. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *M. tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 907-14.
25. Groenen PWM, Bunschotten AEA, van Soolingen D, van Embden JD. Nature of DNA polymorphism in the direct repeat cluster of *M. tuberculosis*. Application for strain differentiation by a novel method. *Mol Microbiol* 1993; 10: 1057-65.
26. Morcillo N, Zumárraga M, Cataldi A, et al. A low cost, homemade, reverse-line blot hybridisation assay for rapid detection of rifampin resistance in *M. tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 959-65.
27. Imperiale B, Morcillo N, Cataldi A. Preliminary study of *M. tuberculosis* clinical isolates resistant to isoniazid and rifampicin by MAS-PCR system. 29 Congreso Anual de la Sociedad Europea de Micobacteriología. Plovdiv, Bulgaria 6 al 9 de Julio de 2008, pp. 118-20.
28. Altman D. *Practical statistical for medical research*. 1° Ed, London: Chapman and Hall. Mc Graw Hill Press, 1992, p. 274-94.
29. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Dr. E. Coni. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas técnicas 2008. 3ª Ed, Santa Fe: Talleres Gráficos de Impresos S.A., 2008, pp. 23-45.
30. Burgos M, De Riemer K, Small P, Hopewell P, Daley Ch. Effect of drug resistance on the generation of secondary cases of tuberculosis. *Am J Infect Dis* 2003: 197-201.
31. Mukherjee JS, Joseph JK, Rich ML, et al. Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 637-44.