

TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE EN PACIENTES CON SIDA A COMIENZOS DEL MILENIO

DOMINGO PALMERO¹, VIVIANA RITACCO³, MARTA AMBROGGI², SUSANA POGGI²,
JOSE GÜEMES GURTUBAY¹, FEDERICO ALBERTI¹, JAIME WAISMAN¹

¹Sala 19; ²Laboratorio de Bacteriología de la Tuberculosis A. Cetrángolo, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz; ³ANLIS Carlos G. Malbrán, Buenos Aires

Resumen La tuberculosis multirresistente (TBMR) asociada al sida emergió durante los años 90 en varios países del mundo. En Argentina, el brote más importante se originó en el Hospital Muñiz y sus consecuencias persisten hasta ahora. Con el objeto de evaluar la situación de la TBMR en este hospital, analizamos las características clínico-demográfico-epidemiológicas de los 53 pacientes masculinos con TBMR/sida internados por primera vez en el trienio 2001-2003 con relación al genotipo del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) IS6110 de los aislamientos. La edad promedio de los pacientes fue 32 años, 37 (70%) residían en el conurbano bonaerense, 36 (68%) eran usuarios de drogas ilícitas y 14 (26.4%) tenían antecedentes carcelarios. El 88% presentó grave inmunodepresión (CD4+<100/μl) y el 58.5% falleció. La mortalidad se asoció a baja adherencia al tratamiento y a comorbilidades, pero no a enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* cepa "M", causante del brote original. De los 40 casos analizados por RFLP, 29 (72.5%) conformaron *clusters* y 24 presentaban el genotipo "M". La resistencia a 5 o 6 drogas resultó un indicador de enfermedad por esa cepa. El genotipo "M" se asoció significativamente a internaciones previas en el Hospital Muñiz o encarcelamiento. En síntesis, 14 años después de ocurrido el primer caso de TBMR/sida, se constata la persistencia y predominancia en el hospital de la cepa responsable del brote. Se requiere una intensificación de las medidas de control de la diseminación institucional de la tuberculosis para consolidar la tendencia decreciente de la TBMR observada en el país en la última década.

Palabras clave: tuberculosis multirresistente, sida, brote nosocomial

Abstract *Multidrug-resistant tuberculosis in aids patients at the beginning of the millennium.* Aids-related multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) emerged during the 90s in several countries around the world. In Argentina, the most notorious outbreak was documented in the Hospital Muñiz, which is still undergoing its aftermaths. In order to evaluate the situation in this hospital regarding MDRTB, we analysed clinical, demographic and epidemiological traits of the 53 male MDRTB-aids patients admitted during 2001-2003 at a ward especially dedicated to their isolation. Patients' mean age was 32 years, 70% lived in Buenos Aires suburbs. A history of illicit drug users or imprisonment was recorded in 68% and 26% of the patients, respectively. Severe immunodepression (CD4+ count <100/μl) was found in 88% of the patients and 58% died. Mortality was associated with non-adherence to treatment and co-morbidity, but not with the genotype of the "M" strain, responsible for the original outbreak. Of 40 cases available for restriction fragment length polymorphism (RFLP), 29 (72.5%) resulted in *cluster*. RFLP patterns of 24 matched the "M" genotype. In this study, resistance to 5 or 6 drugs was found to be an indicator of disease due to the "M" strain. The "M" genotype associated significantly to previous admission at the Hospital Muñiz or imprisonment. In brief, 14 years after the detection of the first MDRTB-aids case, we report here the persistence and predominance of the original outbreak strain at the hospital. Stronger TB infection control measures are urgently needed in hospitals and jails in order to strengthen the declining trend of the MDRTB observed in our country towards the end of the last decade.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, aids, nosocomial outbreak

Durante los años 90, la tuberculosis multirresistente (TBMR) surgió como un importante problema global potenciado por la pandemia de HIV/sida¹⁻⁴. Argentina, que no se sustrajo a esta emergencia, fue identificada por la

Organización Mundial de la Salud (OMS) como un país con alta prevalencia de TBMR⁵. Esto se debió a que la encuesta nacional de resistencia a drogas antituberculosas realizada en 1994 en nuestro país registró la transmisión nosocomial de TBMR, que estaba emergiendo precisamente ese año en grandes conglomerados urbanos entre pacientes con sida⁶. En efecto, a mediados de esa década se documentaron brotes hospitalarios de TBMR asociados a sida en Buenos Aires, el

Recibido: 16-XII-2005

Aceptado: 30-V-2006

Dirección postal: Dr. Domingo Palermo. N. Videla 559, 1424 Buenos Aires, Argentina
Tel/fax: (54-11) 4432-6569 e-mail: djpalmero@intramed.net

conurbano bonaerense, La Plata y Rosario⁷⁻¹². El brote ocurrido en el Hospital F. J. Muñiz fue el de mayor magnitud. Con más de 800 casos diagnosticados entre 1992 y 2004, se puede considerar que adquirió proporciones epidémicas¹³.

Una nueva encuesta nacional de resistencia a drogas realizada en 1999 refleja una sensible disminución del índice de TBMR con respecto a la encuesta anterior (4.6% vs. 1.8% del total de casos pulmonares positivos al examen directo, sin tratamiento previo, en 1994 y 1999 respectivamente)¹⁴. Posiblemente, el descenso está asociado a las acciones emprendidas para controlar la transmisión en los hospitales afectados, las que se basaron en las normas de los Centros de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) y la OMS^{15,16}. Sin embargo, las medidas de control no lograron erradicar la transmisión hospitalaria y aún hoy se observan las secuelas de la epidemia. Según los hallazgos del Laboratorio de la Tuberculosis A. Cetrángolo, la TBMR/sida no desapareció en el Hospital F. J. Muñiz y se mantiene en niveles bajos, pero estables a través del tiempo. Además, estas estadísticas confirman la tendencia ascendente de la TBMR documentada con anterioridad en ese hospital, en pacientes sin infección por HIV y sin antecedentes de tratamiento para TB (Fig. 1)¹⁷.

El objeto de este trabajo fue evaluar la situación de la TBMR asociada a sida en el Hospital F. J. Muñiz durante los tres primeros años del milenio, mediante el análisis de parámetros clínico-epidemiológicos en pacientes masculinos internados en la sala de aislamiento para TBMR/sida del hospital.

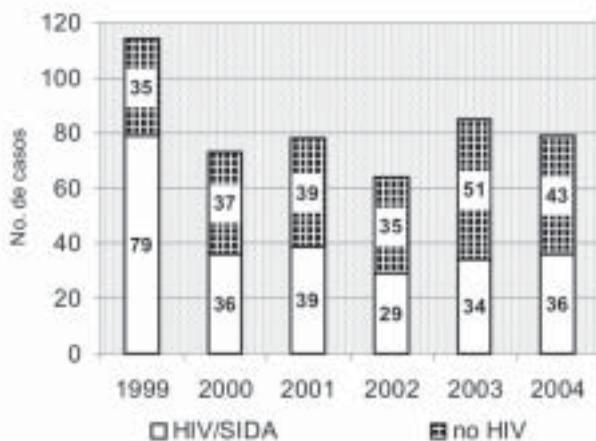


Fig. 1.- Casos de tuberculosis multiresistente en pacientes HIV positivos y HIV negativos diagnosticados en el Hospital F. J. Muñiz entre 1999 y 2004 (Fuente: Laboratorio A. Cetrángolo, Hospital F. J. Muñiz).

Materiales y métodos

Este estudio retrospectivo incluyó todos los pacientes con primer diagnóstico de TBMR, definida como la provocada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente como mínimo a isoniacida (H) y rifampicina (R), internados entre el 1/1/01 y el 31/12/03 en la sala de aislamiento para pacientes masculinos del Hospital F. J. Muñiz. Se analizó la evolución de los casos hasta el 31/3/05. Se recabaron datos demográficos, conductas de riesgo para la infección por HIV, antecedentes de tratamiento antirretroviral, recuento de CD4+, posible fuente de infección por TBMR, adherencia al tratamiento antituberculoso y evolución de los pacientes. El diagnóstico de HIV/sida de los pacientes se realizó por doble ELISA y se confirmó por *Western Blot*. El recuento de linfocitos T CD4+ se efectuó por citometría de flujo.

Estudios bacteriológicos: las pruebas de sensibilidad bacteriana se efectuaron en el Laboratorio A. Cetrángolo mediante BACTEC 460-TB para H, R, estreptomycin (S) y etambutol (E), método de las proporciones para S, H, R, E, kanamicina (Ka), cicloserina (Cs) y ácido p-aminosalicílico (PAS) y prueba de la pirazinamidasa para pirazinamida (Z)^{18, 19}.

Genotipificación: la genotipificación de los aislamientos disponibles se realizó en el Laboratorio Nacional de Referencia, INEI ANLIS Carlos G. Malbrán, mediante polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) del ADN de *M. tuberculosis* con IS6110 según el protocolo estándar internacional, con la cepa Mtb 14323 como referencia²⁰. Los parones obtenidos fueron comparados mediante el software *BioNumerics 4.0* (*Applied Maths BVBA*, Kortrijk, Bélgica) con los de 1119 aislamientos multiresistentes presentes en nuestra base de datos en el Instituto Malbrán, empleando los coeficientes DICE/UPGMA con 1% de tolerancia. Los aislamientos fueron considerados en *cluster* cuando los patrones de bandas eran 100% idénticos.

Análisis estadístico: se investigó mediante regresión logística uni y multivariada (*software Statistica 6.0* Tulsa, Ok, EE-UU) la asociación entre la variable dependiente mortalidad y las variables independientes edad, lugar de residencia, previo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) de más de un año de duración, enfermedad por cepa "M" y adherencia al tratamiento. Por los mismos métodos se analizó la variable dependiente enfermedad por cepa "M" versus exposición previa en el Hospital Muñiz y cárceles. Se calcularon los valores predictivos positivo y negativo del patrón de resistencia a 5 o 6 fármacos para identificar enfermedad por cepa "M"²¹.

Resultados

En el período 2001-2003 se registraron 227 internaciones en la sala de aislamiento para pacientes masculinos con TBMR/sida del Hospital F. J. Muñiz. El 76.6% de las admisiones fueron reinternaciones de enfermos con baja adherencia al tratamiento, quienes acudían al hospital reiteradas veces por inmunodepresión y sucesivas comorbilidades. En ese período, el diagnóstico de TBMR se realizó por primera vez en 53 pacientes, los que constituyeron el grupo de estudio. Las características de los casos se describen en la Tabla 1.

En la Fig. 2 se muestran los genotipos de los 40 casos con aislamientos disponibles para RFLP. Veintinueve de estos pacientes estaban agrupados en *cluster*. Dos

TABLA 1.— Características de 53 pacientes masculinos internados en la sala de aislamiento para tuberculosis multirresistente (TBMR) y sida del Hospital F. J. Muñiz en 2001-2003

Característica	
Edad promedio	32.8 años (DS=5.2)
Factores de riesgo para HIV	UDI*: 36 (67.9%) Sexual: 17 (32.1%)
Adherencia (≤ 2 abandonos)	13 (24.5%)
TARGA** previo > 1 año	9 (16.9%)
CD4+ < 100/μl	47 (88.7%)
Antecedentes de institucionalización previa al diagnóstico de TBMR	Muñiz: 32 (60.4%) Otros hospitales: 7 (13.2%) Cárceles: 14 (26.4%)
Cepas en cluster (sobre 40 aislamientos con RFLP)	M: 22 (55.0%) Ne: 4 (10.0%) Rb: 3 (7.5%)
Otras comorbilidades concomitantes a la TBMR	40 (75.5%)

*UDI: usuarios de drogas ilícitas.

**TARGA: tratamiento antirretroviral de gran eficacia.

***RFLP: polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción.

clusters incluían las dos variantes del genotipo “M” involucradas en el brote original, cuya transmisión ha sido fehacientemente documentada desde entonces: variante “Mm” (18 casos) y variante “Mn” (4 casos)⁹. El genotipo que denominamos “N” (caso índice: trabajador sexual travestido-TST-peruano) comprendió otro cluster de 4 casos. Este cluster presentó identidad con un genotipo presente en nuestra base de datos, correspondiente a aislamientos obtenidos en Lima en 1999. Otros tres casos, dos travestidos y un heterosexual promiscuo se agruparon en el cluster “Rb”. Este genotipo se encontró en nuestra base de datos asociado a transmisión, inicialmente en el Hospital Carrasco de Rosario y más recientemente en un albergue de TST en Buenos Aires^{12, 22}. Los aislamientos de 11 pacientes presentaron patrones RFLP únicos. Tres de estos patrones únicos pertenecían a la misma familia Haarlem a la que pertenece la cepa “M” y dos de ellos eran variantes de la misma cepa “M” (diferencia en la presencia o posición de una sola banda).

De los 53 pacientes, 31 (58.5%) fallecieron y sólo 10 (18.9%) completaron tratamiento. La mortalidad, analizada como variable dependiente, resultó significativamente asociada a la falta de adherencia al tratamiento específico y a otras comorbilidades relacionadas al sida (Tabla 2). De estas últimas, la más frecuente fue la insuficiencia hepática de diferentes orígenes (alcoholismo, hepatitis B y C), seguida por septicemia, toxoplasmosis cerebral, citomegalovirus (digestiva, del sistema ner-

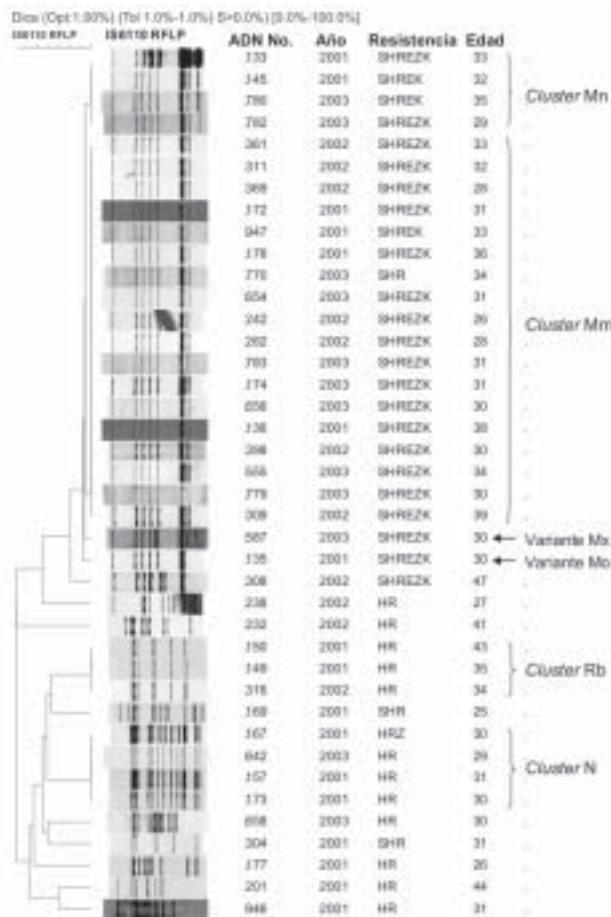


Fig. 2.— Análisis por computación de los genotipos RFLP IS6110, año de diagnóstico, edad de los pacientes y perfil de resistencia de los aislamientos de 40 pacientes con tuberculosis multirresistente/sida internados en el Hospital F. J. Muñiz entre 2001 y 2003. (S: estreptomycin, H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, Z: pirazinamida, K: kanamicina).

vioso central, ocular), herpes diseminado (simple y zoster) y neoplasias (cáncer de testículo, linfoma y sarcoma de Kaposi diseminado). Por otra parte, la reducción en la mortalidad asociada al TARGA previo de más de un año de duración fue altamente significativa. En cambio, no se observó asociación entre mortalidad y enfermedad por cepa “M”.

En la Tabla 3 se muestra el estudio de regresión logística uni y multi-variada de la variable dependiente TBMR por cepa “M” en relación a la fuente probable de infección. Tanto la internación previa en el Hospital Muñiz como la estadía en cárceles (sin exposición previa en el Muñiz) se asociaron a enfermedad por esa cepa.

Los aislamientos de 23 de los 24 pacientes (86.4%) con alguna variante de cepa M, presentaron un perfil de resistencia a 5-6 fármacos. Sólo uno de los aislamientos restantes presentó un perfil de resistencia a 6 fármacos,

TABLA 2.— *Análisis de regresión logística para la variable dependiente mortalidad en un grupo de 53 pacientes con tuberculosis multirresistente y sida internados en el Hospital F. J. Muñiz en 2001-2003*

Variable independiente	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	Coefficiente r (Spearman)	p	OR (95% IC)	p
No-adherencia	-0.48	0.0015	10.60 (2.4-43.1)	0.0006
TARGA previo >1 año	0.46	0.0011	13.61 (2.4-77.1)	0.0007
Otra(s) comorbilidad(es)	-0.48	0.0001	10.11 (2.53-44.4)	0.0005
Cepa "M"	0.17	0.31	2.00 (0.53-7.54)	0.33

TABLA 3.— *Análisis de regresión logística para la variable dependiente enfermedad por cepa "M" en un grupo de 40 pacientes con tuberculosis multirresistente y sida internados en el Hospital F. J. Muñiz en 2001-2003*

Variable independiente	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	Coefficiente r (Spearman)	p	OR (95% IC)	p
Internación previa en Hospital Muñiz	0.46	0.0009	8.20 (2.2-30.3)	0.006
Antecedente de estadía en prisión	0.35	0.01	7.00 (1.3-35.5)	0.007

y fue el aislamiento con genotipo Haarlem no "M", identificado en la figura como ADN N° 308. Los valores predictivos positivo y negativo del perfil de resistencia a 5-6 fármacos, para detectar las variantes de cepa "M" (incluidas las dos variantes de patrón único) entre los 40 pacientes con RFLP fueron, respectivamente, 95.8% y 93.7%.

Discusión

Durante los años 90, el Hospital Muñiz sufrió el mayor brote de TBMR asociado al sida ocurrido en Argentina. La cepa denominada "M", usualmente resistente a 5 o más fármacos, fue identificada mediante RFLP en 70 de 80 casos de TBMR relacionada al sida investigados entre 1992 y 1995⁹. A fines de 1996 se aplicaron medidas de control, tales como la detección al ingreso por cribaje baciloscópico de los pacientes bacilíferos co-infectados con el HIV, su aislamiento en habitaciones individuales con circulación dirigida y filtración de aire, situadas en salas de internación dedicadas a sida, la detección tem-

prana de TBMR en el laboratorio a través del método de cultivo radiométrico, el aislamiento de los casos de TBMR confirmada en la unidad de TBMR/sida, y el acceso fluido a la provisión de fármacos antituberculosos de segunda línea¹³.

El tratamiento con fármacos antituberculosos de segunda línea sólo lograba un éxito parcial en la supervivencia, inferior a un año desde el diagnóstico, debido a la inmunodepresión. Con el advenimiento del TARGA en Argentina en 1997, se consiguió un importante mejoría en la supervivencia de los pacientes externados con buena adherencia a la terapéutica²³.

En el presente trabajo se analizó el perfil de los pacientes masculinos internados en los tres primeros años del tercer milenio. Un rasgo llamativo que explica su baja adherencia al tratamiento es la alta proporción (2/3 de los casos) de usuarios de drogas ilícitas (UDI), con las consabidas implicancias de marginalidad y encarcelamiento. Esta proporción es francamente superior a la de nivel nacional que, según las estadísticas del Programa Nacional de sida fueron 16.4% en 2003 y 33.5% en los casos acumulados en el período 1982-2004²⁴. Estas ca-

racterísticas de la población estudiada se ven reflejadas en la baja proporción de TARGA previo y los bajos recuentos de CD4+ que implican estadios avanzados de inmunodepresión en los que estos pacientes se hallaban al diagnosticarse la TBMR, en ocasiones ignorando su seropositividad para el HIV.

La escasa o nula adherencia al tratamiento condicionó la evolución tanto del sida como de la TBMR. El período infeccioso bacilífero se prolongó, con el consiguiente riesgo epidemiológico. La inmunodepresión grave fue la causa de frecuentes comorbilidades adicionales, las que ensombrecieron aún más el pronóstico de estos enfermos. Merecen especial mención las hepatopatías que obstaculizaron la administración de fármacos tuberculos-táticos y antirretrovirales, que de por sí son hepatotóxicos. El estudio de regresión logística no hizo más que ratificar la observación clínica de factores condicionantes de la mortalidad en TBMR/sida, como la falta de adherencia al tratamiento, la inmunodepresión grave y las comorbilidades asociadas a esta última. La adherencia resultó un factor de mayor impacto sobre la evolución que el grado de resistencia a los fármacos antituberculosos, dado que los pacientes con TBMR por cepa "M", resistente a 5 o 6 drogas, no presentaron una mortalidad estadísticamente significativa respecto del resto.

En nuestra base de datos el genotipo "M" se asocia en todos los casos a TBMR. Las variaciones de la resistencia a las otras drogas entre los aislamientos con genotipo "M" involucrados en el brote ya habían sido documentadas en el estudio original y reflejan la existencia simultánea de diversas cadenas de transmisión, incluso extra-hospitalarias. Tampoco es novedoso en nuestra base de datos el hallazgo ocasional de variantes multirresistentes de la cepa "M" con diferencias mínimas con respecto a los genotipos involucrados en la transmisión⁹. Esas otras variantes, aparentemente huérfanas, probablemente son manifestaciones abortivas o menos prósperas de la expansión clonal de la cepa "M"²⁵.

La correlación de enfermedad por cepa "M" e internación previa en el Hospital Muñiz o en cárceles señaló los sitios más probables de transmisión de esta cepa. Los altos valores predictivos de un perfil de resistencia a 5 o 6 drogas permiten sospechar la presencia de la cepa "M" de manera más rápida y económica que mediante la genotipificación (aunque no la suplantán). Dicha conducta, que hace tiempo se utiliza en el Hospital Muñiz, podría ser ampliada a otras instituciones (cárceles, por ejemplo) como indicador temprano de la diseminación de esta cepa y la eficacia de las estrategias de control empleadas.

Otra consecuencia indeseable de las epidemias nosocomiales de TBMR/sida es la transmisión de TBMR a personas inmunocompetentes (contactos estrechos, trabajadores de la salud, otros pacientes, e incluso personas sin relación evidente con enfermos u hospitales). A lo largo de la década de los 90 se documentó un incre-

mento significativo en la TBMR inicial entre pacientes sin infección HIV asistidos en el Hospital Muñiz, y casi la mitad de los casos se asoció a la cepa "M"⁹. En otro estudio en el mismo hospital sobre pacientes HIV negativos con TBMR se demostró que el porcentaje de curación entre este tipo de casos asciende al 52% y la mortalidad es menor al 20%²⁶. Estos indicadores, sustancialmente mejores que los del presente estudio, reflejan la diferencia entre la enfermedad prácticamente única y con tendencia a la cronicidad de la TBMR en pacientes HIV negativos y las múltiples comorbilidades, no sólo médicas sino también sociales, de los enfermos con sida avanzado y TBMR.

El número total de casos nuevos de TBMR asistidos en el hospital ha permanecido estable entre 70 y 80 por año desde 2000 (Fig. 1). Este grupo de enfermos constituye un reservorio de cepas de brote, las que, pese a ser multirresistentes, parecen ostentar notable infecciosidad y virulencia²⁷. El escenario del nuevo milenio conserva similitudes con el de fines del anterior. No hay indicios de un rebrote epidémico nosocomial pero la TBMR se ha transformado en una endemia en el propio epicentro de la epidemia²⁸. Urge la intensificación de las medidas de control de esta infección hospitalaria para consolidar la tendencia decreciente de la TBMR en Argentina.

Agradecimientos: El análisis por RFLP se realizó en el marco de los proyectos PIP 2373 de CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) y PICT 05-9978 de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, SECyT.

Conflicto de intereses: los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health care workers and HIV infected patients in an urban hospital: Florida. *MMWR* 1990; 39: 718-22.
- Frieden T, Fine Sherman L, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. *JAMA* 1996; 276: 1229-35.
- Pearson ML, Jereb J, Frieden T, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk for patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191-6.
- Valway SE, Greifinger RB, Papania M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system 1990-1991. *J Infect Dis* 1994; 170: 151-6.
- Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Eng J Med* 1998; 338: 1641-9.
- Kantor IN, Ritacco V, Barrera L. Es la tuberculosis multirresistente una infección emergente en Buenos Aires? (editorial). *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 102-4.
- González Montaner LJ, Palmero DJ, Alberti F, et al. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among AIDS patients in Buenos Aires, Argentina. XI International Conference on AIDS 1996 Jul 7-12; Vancouver, Canada. Abstract We.B.304.

8. Metta H, Garone D, Villafaña F, Corti M. Brote de tuberculosis multirresistente en un servicio de atención de SIDA. *Rev Arg Infect* 1996; 9: 17-22.
9. Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, et al. Nosocomial spread of HIV-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 1997; 176: 637-42.
10. Poggio G, Togneri A, Reniero A, et al. AIDS-related multidrug resistant tuberculosis "M" strain spreads within two hospitals in Buenos Aires suburbs. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1 (Suppl. 1): 523.
11. Morcillo N, Alito A, Romano MI, et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires. DNA fingerprinting analysis of isolates. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 45-7.
12. Aita J, Barrera L, Reniero A, et al. Hospital transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Rosario, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 48-50.
13. Waisman JL, Palmero DJ, Güemes Gurtubay JL, et al. Evaluación de las medidas de control adoptadas frente a la epidemia de tuberculosis multirresistente asociada al sida en un hospital hispanoamericano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2006; 24: 71-6.
14. WHO/IUATLD Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world. Report Nº 3. Geneva, World Health Organization, 2004. WHO/HTM/TB/2004.343.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities, 1994. *MMWR* 1994; 43 (RR-13): 1-132.
16. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. WHO/TB/99.269.
17. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV-negative patients, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 965-9.
18. Siddiqui F. BACTEC System product and procedure manual. Cockeysville, Md. Becton Dickinson, 1989.
19. WHO. Global Tuberculosis Programme. Laboratory Services in Tuberculosis Control. Geneva: WHO; 1998. WHO/TB/98.258.
20. van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 406-9.
21. Dawson-Saunders B, Trapp G. Bioestadística Médica. Manual Moderno 2ª. Edición, México, 1977.
22. Palmero D, Ritacco V, Ruano S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in transvestite sex workers, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1168-70.
23. Waisman JL, Palmero DJ, Alberti FA, Güemes Gurtubay JL, Francos JL, Negroni R. Mejoría pronóstica de pacientes con tuberculosis multirresistente asociada a enfermedad por HIV/sida, tratados con terapia antirretroviral de alta eficacia. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 810-4.
24. Programa Nacional de lucha contra los RH, sida y ETS. Boletín octubre 2004. <http://www.msal.gov.ar/hm/site/Lusida/frIndex.htm> (consultado: 27/6/05).
25. Alito A, Morcillo N, Scipioni S, et al. The IS6110 restriction fragment length polymorphism in particular multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains may evolve too fast for reliable use in outbreak investigation. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 788-91.
26. Palmero D, Ambroggi M, Brea A, et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tub Lung Dis* 2004; 8: 778-84.
27. Palmero D, Cusmano L, Bucci Z, Romano S, Ruano S, Waisman J. Infecciosidad y virulencia de la tuberculosis multirresistente o sensible a fármacos antituberculosos en contactos adultos. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 221-5.
28. González Montaner LJ, Alberti F, Palmero D. Multidrug resistant tuberculosis associated with AIDS (kinetics of nosocomial epidemics of multidrug-resistant tuberculosis associated with AIDS). Possible transformation into endemic disease. *Bull Acad Natl Med* 1999; 183: 1085-94; discussion: 1094-6.

AGRADECIMIENTO

El Comité de Redacción de la Fundación *Revista Medicina*,
este año, como el pasado, agradece la donación desinteresada
de la **Fundación PROMIR (Progreso de la Medicina Interna Rosario)**
destinada a sustentar parte de los gastos de publicación de nuestra revista.