

EVALUACION DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN LA ZONA NORTE DEL CONURBANO BONAERENSE

CRISTINA CHIRICO, ADRIANA KURIGER, MIRTA ETCHEVARRIA, LUJAN CASAMAJOR, NORA MORCILLO

Programa de Control de la Tuberculosis de la Región Sanitaria V, Hospital Dr. A. A. Cetrángolo, Vicente López. Provincia de Buenos Aires

Resumen El objetivo del presente estudio fue analizar el impacto epidemiológico producido por la aplicación de la estrategia del tratamiento para tuberculosis (TB) de corta duración y directamente observado (DOTS), y su correlación con el éxito en la Región Sanitaria V, durante el año 2003. Se evaluó la curación comparando dos grupos de estudio. Grupo 1: municipios con 65% o más de los casos con DOTS, y Grupo 2: con 64% o menos de los pacientes bajo esta estrategia o sin su aplicación. Se analizó la letalidad global y de pacientes HIV (+) en ambos grupos. En el grupo 1 el éxito del tratamiento fue 85.7%, con curación en las formas pulmonares confirmadas de 86.2% y abandono de 8.8%. En el grupo 2 la curación alcanzó el 67.6%, en pulmonares confirmados 68.1% y el abandono de 21.8%. La letalidad global fue 5.2%, en pacientes HIV (+) 22.3% y en los HIV (-) 4.1%. La curación en TB/HIV en el grupo 1 fue 55.2%, con abandono de 6.9%; en el grupo 2 curó el 46.4% y abandonó el 19.7%. El 31.0% de pacientes HIV (+) fallecieron en el grupo 1 y 16.1% en el grupo 2. La implementación del DOTS, permitió alcanzar la meta de curar el 85% de los casos, probando ser una herramienta eficaz, capaz de garantizar la curación de la mayoría de los pacientes y reducir el riesgo de enfermar de la comunidad.

Palabras clave: tuberculosis, DOTS, curación

Abstract *Anti-tuberculosis treatment evaluation in Northern districts of Buenos Aires suburbs.* The aim of this study was to analyze the epidemiologic impact produced by Direct Observed Treatment Strategy (DOTS) application regarding to its success in the 5th Sanitary Region during the year 2003. The cure was evaluated by a cohort study comparing two groups. Group 1: Districts in which DOTS were applied in 65% or more TB patients; group 2: Districts applying DOTS in 64% or less, or without its implementation. The global mortality was analyzed on HIV (-) as well as on HIV (+) patients in both groups. In Municipalities where DOTS strategy was applied in >65% of notified cases, the treatment success was 85.7%; the cure rate of bacteriological confirmed pulmonary disease was 86.2% and non-adherence was proved in 8.8% of cases. When DOTS was applied in equal or less than 64% of the cases, the global cure reached 67.6%; in confirmed pulmonary disease it was 68.1%, and non-adherence was proved in 21.8% of cases. Global mortality due to TB was 5.2%; 22.3% in HIV (+) and 4.1% in HIV (-). While In group 1, the cure rate of co-infected TB/HIV patients was 55.2%, non-adherence was 6.9%, in group 2 these figures were 46.4% and 19.7% respectively. Mortality rate in HIV (+) patients was 31.0% in group 1, and 16.1% in group 2. These results show that DOTS application proved to be an efficient tool to cure most of the patients, reaching the proposed goal of 85%, therefore reducing the risk of illness in the community.

Key words: tuberculosis, DOTS, cure

La Tuberculosis (TB) ha sido identificada en restos humanos de más de diez mil años de antigüedad, siendo la más antigua de las infecciones conocidas. En el mundo mueren por ella seis mil personas por día, una cada quince segundos y cerca de dos millones anualmente. Se estima que la infección latente alcanza a los dos mil millones de individuos. Cada año, treinta millones de perso-

nas se infectan con *Mycobacterium tuberculosis*, esto implica una tasa de incidencia (TI) de enfermedad mundial creciente en el orden de 0.4% por año¹⁻³.

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2005 sobre el Control Mundial de la Tuberculosis, en el año 2003 se registró la mayor incidencia de casos nuevos de TB con 8.8 millones en todo el mundo y una TI estimada de 138.1/100 000 habitantes (cincuenta años después de haberse descubierto las drogas para su tratamiento); 3.9 millones eran casos con baciloscopia positiva (TI: 62.0/100 000)^{1, 4, 5}.

Globalmente, de los 1.82 millones que murieron durante el año 2000, 226 000 casos (12%) fueron atribui-

Recibido: 24-V-2006

Aceptado: 30-XI-2006

Dirección postal: Dra. Cristina Chirico, Programa de Control de la Tuberculosis. Región Sanitaria V. Hospital Dr. A. Cetrángolo, Italia 1750, 1602. Florida, Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4718-0939

e-mail: mchirino@intramed.net.ar

dos a la asociación con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) muriendo más jóvenes y adultos de edad mediana que por cualquier otra causa³.

La incidencia de TB varía dramáticamente en el mundo: 22 países tienen el 80% de los casos nuevos, siendo India (1.8 millones) y China (1.3 millones), quienes producen la tercera parte de los mismos. De continuar así el crecimiento de la epidemia, la incidencia llegará a 10.2 millones de casos en el 2005 y 11.6 millones en el 2010, con aumento de la multidrogorresistencia (MDR-TB). Gran parte de los 300 000 nuevos casos de MDR-TB, no responden a tres de las cuatro drogas de primera línea, y son pocos los efectivamente curados^{1, 6}.

En la Región de las Américas, durante el año 2003 se estimaron 370 107 casos nuevos de TB (TI: 43.0/100 000), de los cuales 165 210 tendrían confirmación bacteriológica (TI: 19.0/100 000). Los países con mayor carga son Brasil y Perú, que notificaron el 50% de los casos de TB en América Latina⁵.

En el mismo año, la tendencia de la morbilidad por TB en la República Argentina fue en ascenso, con un aumento de 733 casos, 6.3% más que en el año anterior, habiéndose notificado al Programa Nacional (PNTB) 12 278 casos, con una TI de 32.0/100 000 habitantes⁷.

En nuestro país pudo observarse que el 45.0% de los casos se concentraron en la provincia de Buenos Aires (5565/12 278) (TI: 37.8/100 000 habitantes) y el 78.0% de los mismos residía en los partidos del Gran Buenos Aires. La Región Sanitaria V, zona norte del conurbano bonaerense, notificó la tercera parte de los casos que ocurrieron en esta provincia (1 571/5 565), con una TI de 49.2/100 000 habitantes⁷.

A pesar de la recomendación de los organismos internacionales de intensificar los esfuerzos para controlar esta enfermedad, las tendencias de la morbilidad y mortalidad demostraron la debilidad de las políticas aplicadas, que no garantizaron la curación de los enfermos y han fracasado en lograr las metas globales de detectar el 70% de los casos infecciosos y curar el 85% de los casos diagnosticados^{4, 8}.

Hoy, la estrategia común debería ser el DOTS para el control de la TB en todo el mundo. Desde su presentación se han dado grandes pasos para difundirla entre los gobiernos, personal sanitario y la población general. Se destinaron recursos y realizaron esfuerzos para tratar de implementar esta estrategia en la mayoría de los países, la cobertura total del DOTS en el mundo alcanzó el 45% de los nuevos casos con baciloscopia positiva en el año 2003, con un éxito de tratamiento de 82% según estudio de cohorte global del año 2002, cercana a la meta de la OMS para el año 2005, de lograr la curación del 85% de los casos⁹.

La estrategia supervisada del tratamiento, durante la década de 1970 fue aplicada con éxito en algunas provincias argentinas, como Chubut y Neuquén, incorpo-

rando la supervisión directa de la toma de los medicamentos a través de la red de la atención primaria de la salud^{10, 11}. Desde su adopción incluida en las normas técnicas del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, las 24 jurisdicciones avanzaron en su implementación. Durante el año 2003 en Argentina, el 57.8% (2971/5896) de los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva recibió tratamiento supervisado, con éxito en 80.9% de los casos, abandono en 7.4% y 7.3% de fallecidos, mientras que con tratamiento auto administrado curaron 71.5%, abandonaron 15.5% y fallecieron 6.0% de los casos¹².

En la provincia de Buenos Aires, durante el mismo año, la modalidad supervisada alcanzó al 31.3%, el éxito de tratamiento fue 73.1%, abandonó el 14.4% y el 5.6% de los pacientes falleció con tuberculosis pulmonar confirmada por baciloscopia¹².

En el presente estudio el objetivo fue analizar la utilidad de la estrategia DOTS en los catorce municipios de la Región Sanitaria V, analizar el éxito del tratamiento, los abandonos, la letalidad por TB ocurrida en pacientes con y sin infección por HIV, y la tasa de éxito en los casos pulmonares confirmados por la bacteriología, en relación con la aplicación de dicha estrategia.

Materiales y métodos

Población de estudio: los datos epidemiológicos, clínicos y bacteriológicos analizados fueron recolectados de un total de 1 382 casos de TB atendidos en las estructuras de salud pertenecientes a los catorce municipios de la Región Sanitaria V durante el período 1° de enero al 31 de diciembre del año 2003. No se incluyeron los casos confirmados por la bacteriología que no comenzaron el tratamiento específico (n: 62), aquellos que iniciaron y continuaron tratamiento en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (n: 96) y los casos derivados a otras regiones del país (n: 31).

Definiciones

Estudio de cohortes retrospectivo: grupo de enfermos con características comunes que iniciaron tratamiento en un período de tiempo y han tenido oportunidad de terminarlo. La característica de esta cohorte, su seguimiento y los resultados es que han sucedido todos en el pasado¹³.

Estrategia DOTS: es una denominación registrada por la OMS para una estrategia integral de control de la tuberculosis, con 5 componentes: a) compromiso de gobierno de controlar la TB, b) búsqueda de casos entre sintomáticos respiratorios en los centros de salud por microscopía, c) tratamiento directamente observado (DOT), d) stock suficiente y estable de medicamentos, y e) sistema de información y notificación con resultados del tratamiento (cohortes)^{14, 15}.

DOT: designa exclusivamente la táctica del Tratamiento Directamente Observado, significa que el enfermo toma los medicamentos bajo la observación de otra persona "supervisor del tratamiento", quien tiene la responsabilidad de garantizar la toma de los mismos¹⁵.

Tratamiento auto administrado: el paciente realiza el tratamiento bajo su propia responsabilidad en su domicilio y sólo concurre al servicio a retirar medicamentos¹⁶.

Exito del tratamiento: 1) Curado: pacientes con bacteriología positiva que completaron el tratamiento y presentan baciloscopias negativas al final del mismo¹⁵.

2) Tratamiento terminado: pacientes con bacteriología positiva que completaron el tratamiento en forma regular pero que no presentan registro de baciloscopia negativa al final del mismo¹⁵.

Tasa de abandono: proporción de pacientes que suspendió la medicación por dos meses o más¹⁵.

Tasa de fallecidos: proporción de pacientes que fallecieron por cualquier causa durante el período de tratamiento¹⁵.

Tasa de incidencia: es definida como el número de casos nuevos que ocurren durante un período específico de tiempo (en general un año en una población en riesgo de enfermar)^{17, 18}.

Tasa de letalidad: indica la relación que existe entre las defunciones por TB y la población total de enfermos tuberculosos que originó esas defunciones¹⁹.

Métodos de análisis

Mediante el estudio de cohortes se analizaron dos grupos de estudio:

1) el grupo 1 integrado por pacientes de los municipios que aplicaron la estrategia DOTS en 65% o más de los casos de TB notificados.

2) el grupo 2 integrado por pacientes de los municipios que aplicaron la estrategia DOTS en 64% o menos de los casos, o no la aplicaron.

Análisis estadístico: la base de datos fue construida empleando el software Excel 7.0. El análisis estadístico fue realizado por medio del programa MedCalc® versión 7.02.

Resultados

De acuerdo a los resultados de la evaluación del tratamiento por medio del estudio de cohortes, se analizó el 96.8% (1339/1382) de los casos que se atendieron en la Región Sanitaria V durante el año 2003. Se desconoce el destino final del 3.2% restante de los pacientes (43/1382).

Se compararon dos grupos de estudio.

Grupo 1: los pacientes de los municipios que aplicaron la estrategia DOTS en 65% o más de los casos (n: 610), provenientes de Malvinas Argentinas (MA), Moreno (MO), José C. Paz (JCP), Pilar (PI) y Tigre (TI).

Grupo 2: los pacientes de los municipios con implementación del DOTS menor o igual al 64%, o sin su aplicación (n: 772), provenientes de los municipios de Campana (CA), Exaltación de la Cruz (EC), Escobar (ES), San Fernando (SF), San Isidro (SI), San Miguel (SM), General San Martín (SMT), Vicente López (VL) y Zárate (ZA).

Con respecto a la implementación del DOTS, comparando ambos grupos, en el grupo 1 curaron 523 pacientes (85.7%) de un total de 610; en el grupo 2 con 772 casos, la tasa de éxito del tratamiento alcanzó a 522 individuos (67.6%), siendo la diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Chi cuadrado 59.523; p < 0.0001) (Fig. 1).

Entre los 349 casos del grupo 1 que presentaban localización pulmonar con confirmación bacteriológica de

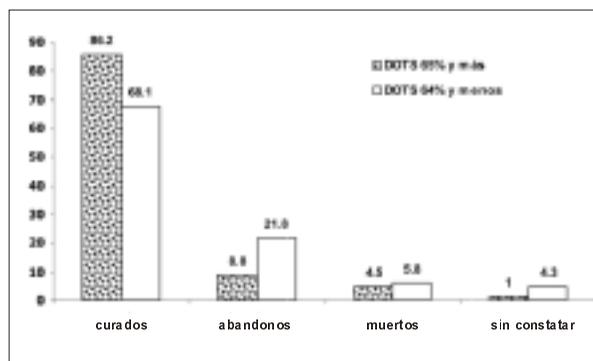


Fig. 1.— Evaluación del tratamiento en los grupos 1 y 2 por estudio de cohortes. Región Sanitaria V. Año 2003.

TABLA 1.— Evaluación del tratamiento en casos pulmonares (+). Grupos 1 y 2. Región Sanitaria V. Año 2003

Casos pulmonares (+)	Grupo 1		Grupo 2	
	N°	%	N°	%
Curados	301	86.2	323	68.1
Total	349	100.0	474	100.0

la enfermedad, curaron 301 casos (86.2%); el grupo 2 con 474 pacientes de igual localización, también con diagnóstico de certeza, la curación alcanzó a 323 personas (68.1%), siendo la diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado 34.368; p < 0.0001) entre ambos grupos (Tabla 1).

Además, pudo observarse que 54 pacientes del grupo 1 abandonaron el tratamiento (8.8%), mientras que en el grupo 2 la falta de cumplimiento se produjo en 168 pacientes (21.8%) presentándose también una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de estudio (Chi cuadrado 41.76; p < 0.0001) (Fig. 1).

Durante el año 2003 en nuestra región sanitaria se registraron 72 muertes con una letalidad global por TB del 5.2% (72/1382). En el grupo 1 falleció el 4.5% (27/610) de los pacientes; en el grupo 2 el 5.8% (45/772), sin diferencia significativa en la letalidad entre ambos (Chi cuadrado 0.915; p < 0.3388) (Fig. 1).

La asociación TB/HIV-SIDA se presentó en el 6.1% de todos los casos notificados (85/1382). La proporción de pacientes con esta asociación fue 4.7% (29/610) en el grupo 1, y 7.2% (56/772) en el grupo 2, desconociéndose la evolución final de 2 pacientes del primer grupo y 10 casos del segundo (Tabla 2).

La letalidad por TB en HIV positivos fue 22.3% (19/85), mientras que la proporción de fallecidos entre los pacientes con serología negativa o no determinada

TABLA 2.– Evaluación del tratamiento en pacientes TB/HIV. Grupos 1 y 2.
Región Sanitaria V. Año 2003

	Total Casos TB/HIV	Curados		Fallecidos		Abandonos		Sin datos	
		n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Grupo 1	29	16	55.2	9	31.0	2	6.9	2	6.9
Grupo 2	56	26	46.4	9	16.1	11	19.7	10	17.8

(1297/1382) fue sólo de 4.1% (53/1297), siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (Chi cuadrado 49.798, $p < 0.0001$).

Respecto a la curación de los individuos TB/HIV, en el grupo 1 curaron el 55.2% (16/29), mientras que en el grupo 2 curó el 46.4% (26/56) de los mismos. La diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa (Chi cuadrado 0.292, $p = 0.5888$) (Tabla 2).

En el grupo 1 la proporción de pacientes HIV positivos fallecidos fue 31.0% (9/29); en el grupo 2 la letalidad fue 16.1% (9/56); la diferencia entre ambos grupos tampoco fue estadísticamente significativa ($p = 0.1605$). Con respecto al abandono en el primero fue 6.9% (2/29), mientras que en el grupo 2 fue 19.7% (11/56) sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.203$) (Tabla 2).

Discusión

La evaluación del tratamiento a partir del estudio de cohortes en la Región Sanitaria V, permitió conocer los resultados de la casi totalidad de los pacientes que iniciaron tratamiento durante el año 2003.

La cobertura del tratamiento supervisado en nuestra región sanitaria fue igual al aplicado en el país y superior al del conjunto de la provincia de Buenos Aires.

En las provincias de la Argentina como en los municipios de la Región Sanitaria V que brindaron mayor acceso a la estrategia DOTS, mostraron resultados favorables, con mayor éxito en la curación de los pacientes tratados¹². La mayor aplicación de DOTS implicó una mejor adherencia al tratamiento y se correlacionó con una menor proporción en el número de abandonos, cercano a la meta de no superar una tasa del 6%⁸.

En el grupo con menor aplicación de DOTS, los pacientes tuvieron baja curación y con alto índice de abandonos, resultados similares a los obtenidos en el país donde la menor adherencia al tratamiento se registró sin la utilización del DOTS¹².

El principal objetivo de un programa de control es priorizar la curación de los pacientes infecciosos para cortar la cadena de transmisión de la enfermedad, negativizando las fuentes de infección y previniendo la

emergencia de cepas resistentes a los medicamentos. En nuestro estudio, los pacientes con TB pulmonar con confirmación bacteriológica, presentaron elevada curación en el grupo con mayor implementación de DOTS, como ha sido publicado por otros autores^{20,21} y superando los porcentajes de curación tanto del conjunto de la Argentina como de la provincia de Buenos Aires¹².

Del análisis surge, además, que la letalidad global por TB en la cohorte estudiada tuvo valores semejantes a los registrados en el país y en la Provincia¹². El mayor porcentaje de fallecidos se presentó entre los pacientes con coinfección HIV superando el 17.2% observado en el país durante el año 2003²².

El DOTS no influyó en la curación, en la mortalidad, ni en el abandono de los pacientes con serología positiva para HIV en ninguno de los dos grupos, con resultados comparables a otro trabajo presentado por los autores²³.

La estrategia DOTS ha sido fundamental en el éxito del tratamiento, como fue avalado por la bibliografía mundial^{24,26} y que se correlacionan con los obtenidos a nivel local²⁷.

La Región Sanitaria V cuenta con las condiciones necesarias para brindar DOTS: posee una estructura de atención primaria de la salud incorporada al programa regional, una red de laboratorios con capacidad diagnóstica, insumos gratuitos disponibles en forma continua, personal profesional y técnico capacitado en todos los niveles de atención y sistemas de registros e información. Sin embargo, 9 de los 14 municipios habían incorporado esta estrategia en proporción menor a la establecida en el estudio, o bien no la habían aplicado en el período considerado. Múltiples causas podrían estar ocasionando esta falta de adherencia a la propuesta DOTS, que ha demostrado incrementar la tasa de éxito del tratamiento así como mejorar la eficiencia general del sistema de atención al enfermo. Un compromiso político endeble de las autoridades locales renovables periódicamente, la identificación de otros problemas sanitarios considerados prioritarios a nivel local, la modificación frecuente del plantel de los centros de salud que hacen necesaria la capacitación permanente y sostenida en el tiempo, son algunas de las causas probables

de falta de adhesión a la estrategia en los municipios antes mencionados.

Otro problema identificado como probable causa de rechazo a la implementación del DOTS sería la concentración de pacientes en hospitales que cuentan con profesionales especializados, con resistencia al cambio y manifiesta tendencia a retener los casos en las instituciones de esas características. La oposición sistemática a la descentralización del tratamiento y a la aplicación de la estrategia, continúa siendo una de las mayores amenazas del DOTS⁸.

Por todo lo expuesto, y mientras no se logre encontrar nuevas drogas y una vacuna totalmente eficaz, el no cumplimiento de las normas hará imposible alcanzar el propósito de lograr una cobertura de DOTS del 100% para el año 2010, según el Plan Global de la OMS, resultando para todos un desafío poder revertir la incidencia actual y disminuir las muertes por TB.

Bibliografía

1. TB Alliance. Global Alliance for TB drug Development. TB knows no boundaries. 2 003/2 004. Annual Report, p 2-3 y 4.
2. World Health Organization (WHO). Stop TB Partnership. Report on the meeting of the second Committee on the TB epidemic. Recommendations to Stop TB partners. Montreux, Switzerland, 18-19 September 2003, p 5.
3. World Health Organization (WHO). Stop TB Partnership. Background document prepared for the meeting of the second ad hoc Committee on the TB epidemic. Montreux, Switzerland, 18-19 September 2003. Annex 1, p 45.
4. International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). Union Newsletter. Paris, Abril 2004, p 1-11. En: <http://www.uicter.org>
5. Organización Mundial de la Salud. Control Global de la Tuberculosis. Situación Epidemiológica de la Tuberculosis. Programa Regional de Tuberculosis. Estado actual de la TB en el mundo. Situación de la TB en las Américas. Ginebra: Reporte OMS, 2005.
6. The Global Alliance for TB Drug Development. Executive summary for the economics of TB Drug Development. Published by the Global Alliance for TB Drug Development. New York. Editor: Nancy Pekar. October 2001, p 5-6.
7. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni (INER). Situación de la Tuberculosis. República Argentina, 2003. PRO. TB. DOC. TEC. 05/04.
8. Caminero Luna J A. Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). Paris 2003; cap. 12: 239- 244; cap. 1: 3-8.
9. The Global Plan to Stop TB, 2 006-2 015. Actions for life. Towards a world free of tuberculosis. Stop TB Partnership. Geneva, World Health Organization, 2 006 (WHO/HTM/STB/2 006.35), p 30; 39-40; 56; 116. En: <http://www.stoptb.org>
10. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni (INER). Información. Editorial: el tratamiento supervisado en Argentina. Editores: Raquel Darnaud, María D. Sequeiro y Elsa Zerbin. N° 27, noviembre 2003, Santa Fe.
11. Instituto Nacional de Epidemiología Emilio Coni (INER). El control de la tuberculosis en la República Argentina en el marco del compromiso nacional para cumplir con los Objetivos para el Desarrollo del Milenio. 16 Abr.2 004 C: / Mis Documentos/ Coni/ TB/ Documento TBC- ODM- COFESA-2004- Corrección 3. doc. En: <http://www.anlis.gov.ar>
12. Instituto de Enfermedades Respiratorias E. Coni. Tuberculosis en la República Argentina. Evaluación del tratamiento de los casos de tuberculosis pulmonar examen directo positivo. Cohorte 2003. PRO. TB. DOC. TEC. 05/05. INER. Santa Fe. Noviembre 2005, p 2-4.
13. Cummings S, Newman T, Hulley S. Designing an observational study: cohort studies. Designing clinical research, 2nd edition, Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, chapter 7, p 97.
14. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Qué es DOTS/TAES? Guía para comprender la estrategia de lucha antituberculosa recomendada por la OMS y conocida como estrategia DOTS/TAES. Washington: OPS/OMS, 1 999, p 7. En: <http://www.paho.org>
15. INER "Emilio Coni" – ANLIS "Carlos Malbrán. VIGI+A. Organización de la Estrategia de Tratamiento Abreviado Estrictamente Supervisado (TAES) para el control de la Tuberculosis en las Unidades de Atención Primaria de Salud. Buenos Aires: INER, ANLIS, CAP. TB 3/2001 Módulo 4, p 5-8 y 15.
16. INER Emilio Coni. Control de la Tuberculosis. Curso a distancia. Módulo 3. Tratamiento, Santa Fe: INER, 1995; p 15.
17. Gordis L. Measuring the occurrence of disease. Epidemiology. 1st Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1996, chapter 3, p 31.
18. Styblo K. Selected papers. Epidemiology of tuberculosis. The Netherlands: Royal Netherlands Tuberculosis Association; 1991; chapter 5, p 21-31.
19. INER Emilio Coni. Estadística de Salud. Módulo de apoyo. Mayo 1996. Santa Fe: INER Módulo 02, p 20.
20. Banavaliker J, Mehra R. Ten years of DOTS regimens: success story in a developing country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8 (S1): p 187.
21. Maung W, Noe P. Implementation and expansion of the DOTS strategy in Myanmar. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: S 46.
22. INER Emilio Coni. Mortalidad por TB. República Argentina, 2003. PRO.TB.DOC. TEC.06/05.
23. Morcillo N, Chirico C, Kuriger A. Is the DOTS strategy a useful tool to fight against tuberculosis in a median incidence area of Buenos Aires Province? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: S 312.
24. Davidaviciene E, Gaidamoinienė D et al. Cohort analysis of TB treatment results in three pilots regions Lithuania. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 5: S 249.
25. Verma S C, Sugiyama T, Bam D S. Tuberculosis status before and after the implementation of DOTS in the western region of Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: S 45.
26. Mehta F R, Mojadidi N, Seita A. DOTS implementation in complex emergencies- Somalia's experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 5: S 240.
27. Chirico C, Kuriger A, Morcillo N. Tuberculosis en la Región Sanitaria V de la Provincia de Buenos Aires. Análisis de su tendencia entre 1984 y 1996. *Medicina (Buenos Aires)* 1 999; 59: 332-338.