

# Evaluación de las medidas de control adoptadas frente a la epidemia de tuberculosis multirresistente asociada al sida en un hospital hispanoamericano

Jaime L. Waisman<sup>a</sup>, Domingo J. Palmero<sup>a</sup>, José L. Güemes-Gurtubay<sup>a</sup>, Juan J. Videla<sup>b</sup>, Blanca Moretti<sup>b</sup>, Margarita Cantero<sup>b</sup>, Marta G. Ambroggi<sup>c</sup>, Susana E. Poggi<sup>c</sup>, Antonio E. Sancineto<sup>d</sup> y Federico A. Alberti<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Sala 19. Tuberculosis multirresistente-SIDA. <sup>b</sup>Comité de Control de Infecciones. <sup>c</sup>Laboratorio de Bacteriología de la Tuberculosis Dr. A. Cetrángolo. Hospital F.J. Muñiz. <sup>d</sup>Red para la atención de la tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires. Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

**ANTECEDENTES.** Desde 1992 se detectaron pacientes con tuberculosis multirresistente (TBMR) asociada al sida internados en el Hospital Muñiz (Buenos Aires). El objetivo del trabajo es evaluar la eficacia de las medidas adoptadas frente a la expansión nosocomial de la TBMR/sida, que afectó a 803 enfermos entre 1992-2002.

**MÉTODOS.** Se aplicó un plan de acción que incluyó: cribado baciloscópico de admisión, habitaciones de aislamiento para TB/sida, sala de aislamiento para TBMR/sida, diagnóstico de multirresistencia mediante método radiométrico; banco de fármacos de segunda línea y protección respiratoria del personal de salud.

**RESULTADOS.** Entre 1995 y 2002, se observó una tendencia estadísticamente significativa en la disminución de casos de TBMR/sida y de los internamientos por TB/sida (33,9% frente a 80,5%, respectivamente), así como una disminución significativa en la mortalidad de los primeros. El cribado baciloscópico permitió diagnosticar el 63,4% de los casos de TB/sida internados. Progresivamente fueron empleados los recursos de aislamiento respiratorio y tratamiento eficaz de los casos de TBMR diagnosticados por método radiométrico.

Respecto de la población susceptible, el ingreso de pacientes con sida al hospital no varió significativamente a lo largo del período estudiado, tampoco lo hizo el recuento de linfocitos T CD4+ de los pacientes que requirieron internamiento.

**CONCLUSIÓN.** Se observó una disminución significativa de la curva epidémica nosocomial de TBMR en pacientes con sida, pese a la persistencia de pacientes susceptibles con bajo nivel de linfocitos T CD4+. Se considera que esta evolución decreciente de la TBMR/sida puede ser atribuida al impacto de las medidas de control implementadas.

**Palabras clave:** Tuberculosis multirresistente. Sida. Brotes nosocomiales. Medidas de control.

Correspondencia: Dr. D.J. Palmero.  
N. Videla 559 (1424) Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: djpalmero@intramed.net

Manuscrito recibido el 24-8-2004; aceptado el 27-5-2005.

Evaluation of the control measures adopted against an epidemic of AIDS-related multidrug-resistant tuberculosis in a latin-american hospital

**BACKGROUND.** Since 1992 AIDS-related multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) has been detected among patients admitted to the Hospital Muñiz in Buenos Aires (Argentina). The aim of the present study was to evaluate the effectiveness of the control measures adopted against the nosocomial spread of MDRTB/AIDS, which affected 803 patients between 1992 and 2002.

**METHODS.** An action plan was applied that included bacilloscopy screening on admission, isolation rooms for patients with TB/AIDS, an isolation ward for patients with MDRTB/AIDS, a radiometric method for the diagnosis of multidrug-resistance, a reserve supply of second line drugs, and respiratory protection for health care workers.

**RESULTS.** Between 1995 and 2002, a statistically significant decreasing trend in cases of MDRTB/AIDS and admissions for TB/AIDS was observed (33.9% vs 80.5%). Mortality among patients with MDRTB/AIDS also significantly decreased.

Bacilloscopy screening allowed the diagnosis of 63.4% of patients admitted with TB/AIDS. Respiratory isolation facilities and effective treatment of patients with MDRTB diagnosed through the radiometric method were progressively implemented.

Admission of patients with AIDS showed no significant variations throughout the study period. The CD4+ count of patients requiring admission did not vary significantly.

**CONCLUSION.** The nosocomial epidemic curve of MDRTB in patients with AIDS significantly decreased, despite the persistence of susceptible patients with low CD4+ levels. The decreasing tendency of MDRTB/AIDS cases could be attributed to the impact of the control measures implemented.

**Key words:** Multidrug-resistant tuberculosis. AIDS. Nosocomial outbreaks. Control measures.

## Introducción

Tuberculosis multirresistente (TBMR), es la enfermedad producida por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente como mínimo a isoniazida y rifampicina; al aparecer resistencia a los dos principales fármacos del tratamiento estándar de la tuberculosis el fracaso de este tipo de tratamiento es inevitable<sup>1</sup>.

Durante la última década la TBMR surgió como un importante problema global. La pandemia de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida potenció esta emergencia a través de la diseminación de la enfermedad entre los pacientes inmunodeficientes institucionalizados<sup>2-4</sup>. Argentina fue identificada a mediados de 1990 como una zona de alta incidencia de TBMR<sup>5</sup>. En ese tiempo, la TBMR inicial en el país fue potenciada por los brotes nosocomiales relacionados al sida, el más importante de los cuales se originó en el Hospital Muñiz<sup>6-9</sup>.

Ubicado en la ciudad de Buenos Aires, dicho hospital es un importante centro de referencia del país para enfermedades infecciosas en general y tuberculosis en particular. Durante la década de 1990 el hospital sufrió el mayor brote de TBMR asociado al sida en Argentina, diagnosticándose 736 casos entre 1991-2000<sup>8</sup>. La denominada cepa "M", resistente a 6 fármacos, fue hallada en 70 de 80 casos de TBMR relacionada al sida investigados entre 1992 y 1995 mediante polimorfismo de restricción (RFLP) IS6119<sup>9</sup>.

A partir de 1995 fueron implementadas progresivamente medidas administrativas, de ingeniería y de protección respiratoria personal, siguiendo las para ese momento recientemente editadas (1994) normas de control de la diseminación nosocomial de la tuberculosis editadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>10</sup> y posteriormente las de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>11</sup>.

El objetivo del presente trabajo es analizar en el período comprendido entre el 1/1/1995 y el 31/12/2002 el impacto que tuvieron las medidas de control adoptadas sobre la evolución de la epidemia nosocomial de TBMR asociada al sida.

## Métodos

La información utilizada se obtuvo mediante el cruce de datos entre tres fuentes independientes: a) el Laboratorio de Bacteriología de la Tuberculosis A. Cetrángolo; b) el Comité de Control de Infecciones, y c) la División Estadísticas y Archivo Central de historias clínicas del hospital.

La determinación de seropositividad al VIH se efectuó por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), confirmado por *Western blot*. El diagnóstico de TBMR fue hecho a través del método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset<sup>12</sup>. Aun cuando a partir de 1996 se implementó la tecnología radiométrica (BACTEC 460-TB<sup>®</sup>), se continuó efectuando el cultivo y antibiograma en medio sólido para todas las muestras como estándar de referencia para el diagnóstico de TBMR.

Las medidas implementadas para el control de la epidemia de TBMR/sida fueron:

1. Construcción o adecuación de habitaciones en las salas que internaban pacientes con sida para aislar los enfermos con baciloscopía positiva hasta conocer la existencia o no de multirresistencia. En 1996 se dispuso de 9 habitaciones individuales de aislamiento con fil-

tres HEPA (*high efficiency particulate air-filtration*) portátiles y doble puerta de ingreso, y a partir de 1997, 16.

2. Remodelación de un pabellón en desuso para la internación de los casos confirmados de TBMR/sida con una dotación de 17 camas, inaugurado en agosto de 1995 con un sistema de filtrado HEPA central con presión negativa.

3. Diagnóstico precoz y aislamiento de los pacientes bacilíferos con síntoma a través de la baciloscopía al ingreso a los pacientes sintomáticos respiratorios (desde 1996).

4. Caracterización de los aislamientos de *M. tuberculosis* multirresistentes en aproximadamente 2 semanas con la utilización del método radiométrico (BACTEC 460-TB<sup>®</sup>, Becton-Dickinson) a partir de 1996.

5. Provisión efectiva y continuada de fármacos de segunda línea para el tratamiento de los enfermos a partir de 1997.

6. A partir de 1996 se implementó la protección respiratoria del personal de salud con respiradores N-95<sup>10,11</sup> y utilización de máscaras quirúrgicas en los enfermos cuando resultase apropiado.

Para evaluar la eficacia de las medidas de control terminadas de implementar en 1997 se tomaron como parámetros: a) casos de TBMR/sida internados en el hospital desde el comienzo de la epidemia; b) comparativa de las internaciones y defunciones por tuberculosis sensible y TBMR en pacientes con sida desde 1995; c) total de internados y defunciones (todos los diagnósticos) en las salas de internamiento de sida del hospital desde 1995, y d) mediana (con percentiles 25 y 75) del recuento de linfocitos T CD4+ de los pacientes internados en las salas de sida como marcador subrogante del estado inmunológico de la población susceptible.

La significación estadística de las tendencias de los distintos gráficos fue estimada a través del test para las tendencias de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ), tomándose como significativos aquellos valores de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se empleó el software Epi Info 6.0<sup>®13</sup>.

## Resultados

A partir de 1994 comenzó a observarse en el Hospital Muñiz un inusual número de pacientes internados con sida y tuberculosis que fallecían rápidamente (dentro de los 30 días de su admisión) sin mostrar respuesta al tratamiento estándar antituberculoso. *A posteriori* de su fallecimiento eran recibidos los informes de multirresistencia bacilar elaborados por el método de las proporciones. El primer paciente con TBMR/sida fue rastreado retrospectivamente al año 1991. Los casos comienzan a acumularse y describen una curva epidémica que se muestra en la figura 1.

A mediados de 1994 se delineó el plan de acción detallado en métodos para combatir el brote de TBMR asociado al sida que venía registrándose en el hospital y que logró funcionar a pleno durante 1997.

Previo a la implementación en el hospital de las medidas de control, no existía ningún tipo de aislamiento respiratorio, el personal de salud no utilizaba protección respiratoria o a lo sumo máscaras quirúrgicas. Los pacientes podían deambular por el hospital sin utilizar protección respiratoria, los resultados de baciloscopía de los pacientes ingresados demoraban entre 2 y 5 días, el antibiograma se efectuaba por el método de las proporciones en medio sólido, demorando entre 45 y 60 días la obtención de resultados, la provisión de fármacos de segunda línea para el tratamiento de los casos de TBMR era escasa e intermitente.

Durante el período estudiado (1995-2002) se internaron 5.008 pacientes con diagnóstico de tuberculosis asociada al sida y 731 con TBMR/sida, observándose una disminu-

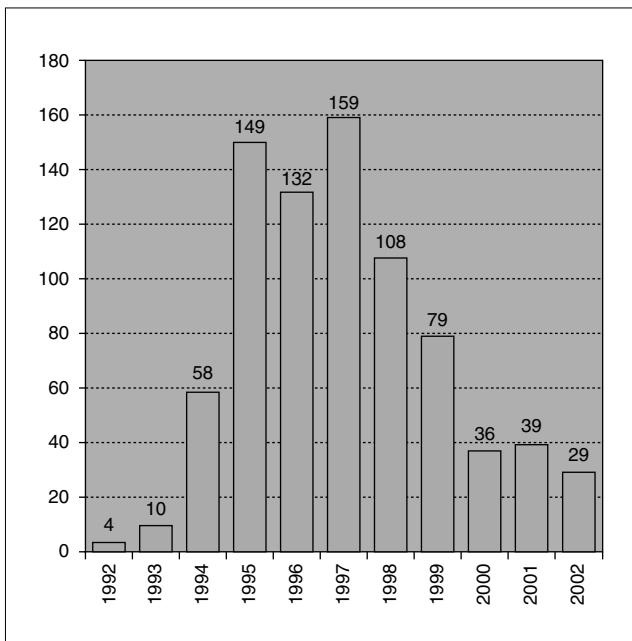


Figura 1. Casos de TBMR/sida diagnosticados en el Hospital F.J. Muñiz, 1992-2002.

ción del 33,9% en los primeros y del 80,5% en los segundos. La tendencia de ambas curvas y su significación estadística puede observarse en la figura 2.

A su vez, fallecían luego del ingreso por tuberculosis/sida y TBMR/sida en 1995, respectivamente, 27,1 y 52,3%; en tanto que en 2002 lo hicieron 19,2 y 27,5%. La tendencia de las curvas de fallecidos en ambos grupos y su significación estadística se observan en la figura 3.

La edad promedio de los 731 casos nuevos asistidos en el hospital (1995-2002) fue de 31,4 años (rango: 19-57 años) y 485 fueron varones (66,3%).

El cribado baciloscópico de los sintomáticos respiratorios al ingreso permitió detectar desde su implementación en 1996, 2.694 pacientes tuberculosos con sida y baciloscopía positiva (63,4% de los casos tuberculosis/sida ingresados). En el mismo lapso se diagnosticaron 582 casos nuevos de TBMR/sida (13,7% de los casos tuberculosis/sida internados). Fueron derivados al hospital con diagnóstico confirmado de multirresistencia 159 enfermos (27,3% de los casos de TBMR/sida), que ingresaron directamente a la sala de aislamiento para TBMR/sida. El resto de los casos se diagnosticó intramuros.

En la tabla 1 se exponen los casos nuevos anuales de TBMR/sida diagnosticados en el hospital, ya sea provenientes de habitaciones de aislamiento o no y los derivados de otros centros (que ingresaban directamente a la sala de aislamiento para TBMR/sida).

Los esquemas terapéuticos para una forma de tuberculosis epidémica provocada mayoritariamente por la denominada cepa "M", resistente a isonazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina y kanamicina, incluyeron habitualmente 4 fármacos de segunda línea como cicloserina, etionamida, ácido p-aminosalicílico (PAS) y 5-fluoroquinolonas (ciprofloxacino u ofloxacino), la capreomicina es de difícil obtención en Argentina.

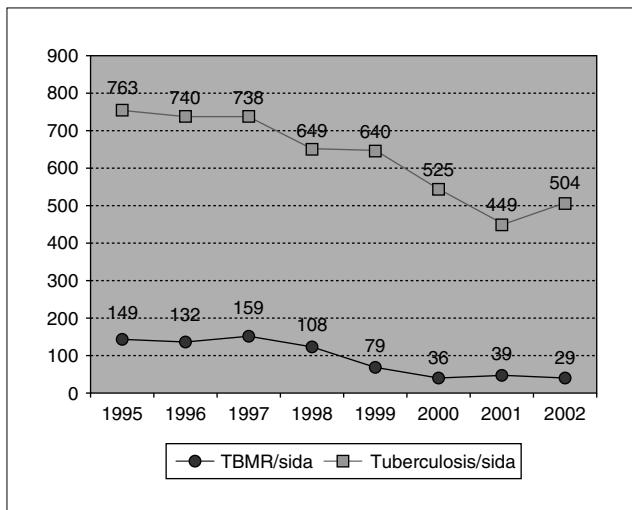


Figura 2. Pacientes internados por tuberculosis/sida y por TBMR/sida, Hospital F.J. Muñiz, 1995-2002. (Prueba de la  $\chi^2$  para la tendencia de una curva respecto de la otra = 70,9;  $p < 0,0001$ .)

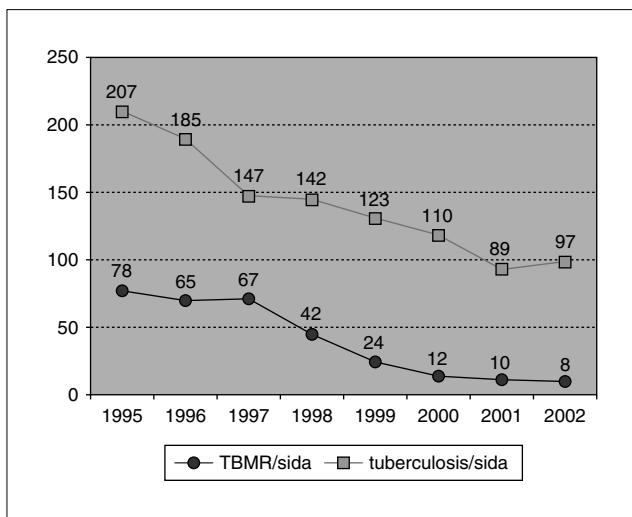


Figura 3. Pacientes internados fallecidos por tuberculosis/sida y TBMR/sida, 1995-2002. (Prueba de la  $\chi^2$  para la tendencia de una curva respecto de la otra = 41,8;  $p < 0,0001$ .)

Respecto de la aparición de casos de tuberculosis entre el personal de salud del hospital (un promedio de 1.017 personas para el período 1995-2002), fueron detectados 14 casos, seis de ellos con TBMR. El año en que se registró un mayor número de casos fue 1997 (cuatro: dos tuberculosis sensibles y dos TBMR).

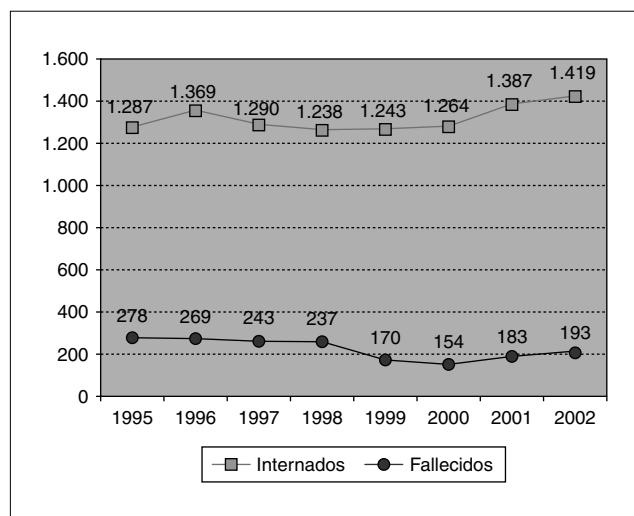
En relación al sida en general, entre 1995-2002 se internaron 10.497 pacientes incluyendo ese diagnóstico, con 1.719 fallecimientos después de su ingreso. La mortalidad descendió del 20,9% en 1995 al 13,6% en 2002. La tendencia de ambas curvas puede observarse en la figura 4.

La mediana del recuento de linfocitos T CD4+ de los pacientes ingresados entre 1996 (año en que comenzó a utilizarse la citometría de flujo) y 2002 se mantuvo estable, con un valor de 27,5 a 39/ $\mu$ l (percentil 25 de 4,5 a 10,5 y percentil 75 de 93,5 a 135,5).

**TABLA 1.** Casos de tuberculosis multirresistente/sida diagnosticados en el hospital (provenientes de habitaciones de aislamiento y de salas generales) y casos derivados de otros centros. Hospital F. J. Muñiz, 1996-2002

Año	Total de casos*	Diagnosticados en el hospital	Habitaciones de aislamiento (Nº y % del total*)	Salas generales	Derivados (Nº y % del total*)
1996	132	108	31 (23,5)	77	24 (18,2)
1997	159	128	98 (61,6)	30	31 (19,5)
1998	108	83	58 (53,7)	25	25 (23,1)
1999	79	51	37 (46,8)	14	28 (35,4)
2000	36	17	15 (41,6)	2	19 (52,8)
2001	39	21	18 (46,2)	3	18 (46,2)
2002	29	15	14 (48,3)	1	14 (48,3)
<b>Total</b>	<b>582</b>	<b>423</b>	<b>271</b>	<b>152</b>	<b>159</b>

\*Total de casos diagnosticados en el hospital + derivados de otros centros que ingresaban con diagnóstico de TBMR/sida directamente a la sala de aislamiento.



**Figura 4.** Pacientes internados y pacientes fallecidos en las salas de sida del Hospital F.J. Muñiz, 1995-2002. (Prueba de la  $\chi^2$  para la tendencia de una curva respecto de la otra = 48,9;  $p < 0,0001$ .)

## Discusión

La TBMR representa una pesada carga para el sistema de salud, dado el elevado coste y la duración de su tratamiento, siendo las posibilidades de curación inferiores en relación a la tuberculosis sensible a los fármacos. El riesgo de enfermar por tuberculosis, una vez infectada una persona inmunocompetente, es del 10% a lo largo de su vida, concentrado especialmente en los 2 años siguientes a la infección, en los pacientes VIH positivos ese riesgo se eleva al 8-10% por año. Las epidemias nosocomiales de TBMR relacionadas al sida constituyen un problema sanitario de inusitada gravedad en términos de costes de vidas y recursos económicos<sup>14-16</sup>.

La TBMR en Argentina estuvo fuertemente influenciada en la primera mitad de la década pasada por los brotes nosocomiales asociados al sida, lo que la convirtió en uno de los denominados *hot spots* o sitios de alta prevalencia (4,6% en 1996) de esta forma de tuberculosis. Merced al mejor control de estos brotes, se observó un descenso de la TBMR en el país, reflejado por una nueva encuesta realizada en 1999 que mostró una prevalencia de 1,8%<sup>17</sup>.

Las primeras publicaciones sobre el brote del Hospital Muñiz se remontan a 1996<sup>18,19</sup> describiendo una mortalidad

superior al 70% de los pacientes, relacionada sobre todo con la imposibilidad de obtener un diagnóstico más temprano de multirresistencia y la falta de medicación de segunda línea para el tratamiento de estos pacientes, afectados por una cepa de brote denominada "M", resistente a 6 fármacos<sup>9</sup>. Hasta el comienzo de la aplicación de medidas de control, convivían en salas generales del hospital pacientes con tuberculosis bacilífera, muchos de ellos casos crónicos derivados por falta de respuesta terapéutica y en los que la multirresistencia es altamente probable, con enfermos de otras patologías, entre ellas el sida. Agregada a esta situación el personal de salud tenía escasa conciencia del riesgo que soportaba, no adoptando en consecuencia medidas de protección.

El hospital Muñiz ha sido el nosocomio que, en Argentina, soportó la mayor epidemia de TBMR asociada al sida. Situación inédita en Argentina, fue detectada en 1994, y siguiendo normativas internacionales, se estableció por consenso un plan de acción para combatirla empleando medidas administrativas, de ingeniería y protección respiratoria personal, que pudieron aplicarse paulatinamente en razón de dificultades presupuestarias y burocráticas.

A partir de 1997 se aplicaron las medidas de control tanto como fue posible: detección al ingreso de los pacientes bacilíferos coinfectados con VIH por cribado baciloscópico, su aislamiento en habitaciones individuales con filtrado de aire en las salas de internamiento de sida del hospital, el diagnóstico de la multirresistencia a través del método radiométrico y al confirmarse la misma el aislamiento de los casos en la unidad de TBMR/sida. 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 de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en 1997, se consiguió una importante mejoría en la supervivencia de los pacientes ambulatorios y con buena adherencia<sup>20</sup>.

La aparición de casos de TBMR/sida diagnosticados en el hospital disminuyó sensiblemente a partir de 1998, como muestra la figura 1, persistiendo un remanente de enfermos hasta la actualidad. Hay que tener en cuenta que el origen de estos es mixto: algunos de transmisión en el hospital y otros provenientes de derivaciones de otros hospitales. Como muestra la tabla 1, la proporción de pacientes derivados creció desde el 18,2% en 1996 al 48,3% en 2002, con una consecuente disminución de casos propios. Esto expresa el progresivo control de la epidemia in-

trahospitalaria, y la continuidad del hospital como centro de referencia de la patología en cuestión.

La utilización de las habitaciones de aislamiento fue muy reducida en 1996 dado que se disponía de 9 camas. A partir de 1997, con 16 habitaciones de aislamiento, su utilización creció progresivamente: desde 2000, más del 80% de los casos originados en el hospital estuvieron alojados en ellas. El cribado baciloscópico al ingreso de los pacientes proveyó la mayoría de los casos allí alojados, aunque también lo estuvieron los pacientes confirmados como multirresistentes cuando la sala de aislamiento estuvo completa.

Toda epidemia tiende a decrecer naturalmente en la medida que la población susceptible se va agotando. También coincidió el retroceso de la epidemia con la introducción del TARGA en Argentina. En este trabajo se han tenido en cuenta determinadas variables en orden a intentar establecer una posible relación causal entre las medidas de control adoptadas y la evolución de la epidemia nosocomial de TBMR/sida. En la figura 2 se compara la tendencia de internamiento por tuberculosis en pacientes con sida con la curva epidémica de TBMR/sida observándose una disminución estadísticamente significativa de la segunda respecto de la primera. También la tendencia de la mortalidad comparada entre ambas poblaciones (fig. 3) muestra una significativa reducción a favor de los casos de TBMR/sida, seguramente condicionada por el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz de los pacientes con fármacos de segunda línea.

La figura 4 muestra la tendencia de internamientos y fallecimientos de pacientes en las salas de sida del hospital, observándose el incremento global de los internamientos, con disminución de la mortalidad. Es decir, la población susceptible (pacientes con sida) se ha incrementado a lo largo del tiempo, con una significativa disminución en su mortalidad, probablemente asociada a una mejoría en el tratamiento de las comorbilidades del sida.

El nivel inmunológico de los pacientes internados (población susceptible) medido a través de la mediana del recuento de linfocitos T CD4+ se mantuvo establemente bajo, en el orden de los 30/ $\mu$ l, pese a la utilización cada vez mayor del TARGA en Argentina desde 1997. Este es un fenómeno relacionado con factores sociales, económicos y culturales de la población asistida que hacen que requieran asistencia hospitalaria en estados avanzados de su enfermedad por VIH/sida y que sean habitualmente diagnosticados como tales por enfermedades marcadoras. Además la baja adherencia a los tratamientos antirretrovirales en aquellos pacientes diagnosticados y tratados que requieren internamiento explica su falta de eficacia evidenciada por el bajo recuento de linfocitos T CD4+. Muy distinta es la situación de los pacientes VIH/sida bajo asistencia médica y TARGA con adecuada adherencia que se asisten ambulatoriamente, en quienes el promedio de linfocitos T CD4+ supera los 200/ $\mu$ l según los registros del laboratorio de citometría de flujo.

Una consecuencia indeseada de las epidemias nosocomiales de TBMR/sida es la transmisión de cepas multirresistentes a inmunocompetentes (contactos estrechos, trabajadores de la salud, otros pacientes e inclusive a personas sin relación con enfermos u hospitales). En un estudio sobre TBMR en pacientes VIH negativos a lo largo de 10 años (1991 a 2000) hallamos un importante incremento

en la proporción de TBMR inicial entre dicha población. En aquellos casos que pudieron ser investigados mediante el RFLP (62%), se detectó la cepa "M" en el 48,9%<sup>8</sup>.

Específicamente en los trabajadores de la salud del hospital, la transmisión de la TBMR evidenció los fallos iniciales de la bioseguridad, coincidiendo la mayor cantidad de enfermos con el pico de la epidemia.

Como conclusión, se debe considerar que el Hospital F.J. Muñiz ha padecido una epidemia de TBMR/sida de proporciones inusitadas para nuestro país. Frente a dicho suceso, se diseñó por consenso un plan de acción de acuerdo a normativas internacionales y a la opinión de expertos locales, cuya aplicación demoró en implementarse no menos de 2 años.

A través del estudio de una serie de variables relacionadas con fuentes de infección, población susceptible y grado de inmunodepresión de la misma llegamos a la conclusión que las medidas de control adoptadas frente a la epidemia de TBMR/sida han sido suficientemente eficaces como para torcer la curva de la epidemia reduciéndola a una baja incidencia de casos aunque no han logrado su extinción completa.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Dorotea Baiges por su gentil colaboración al proveernos los registros de citometría de flujo del Laboratorio Central del Hospital F.J. Muñiz.

#### Bibliografía

1. González Montaner LJ. El nacimiento de la drogorresistencia micobacteriana. En: González Montaner LJ, Palmero DJ, et al, editores. *Tuberculosis Multirresistente*. Buenos Aires: Ed Hoechst-Marion-Roussel Argentina; 1998. p. 3-10.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health care workers and HIV infected patients in an urban hospital: Florida. MMWR. 1990;39:718-22.
3. Pearson ML, Jereb J, Frieden T, Crawford JT, Davis B, Dooley SW, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk for patients and health care workers. Ann Intern Med. 1992;117:191-6.
4. Valway SE, Greifinger RB, Papania M, Kilburn JO, Woodley C, Di Ferdinando GT, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system 1990-1991. J Infect Dis. 1994;170:151-6.
5. Pablos-Méndez A, Ravaglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. N Engl J Med. 1998;338:1641-9.
6. Aita J, Barrera L, Reniero A, López B, Biglione J, Weisburd G, et al. Hospital outbreak of multiple resistant tuberculosis in Rosario, Argentina. Tub Lung Dis. 1996;77 Suppl 2:64.
7. González Montaner LJ, Palmero DJ, Alberti F, Ambroggi M, González Montaner PJ, Abate EH. 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. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Barrera L, Capone L, Dambrosi A, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV-negative patients, Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis. 2003;9:965-9.
9. Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, Ambroggi M, Barrera L, Dambrosi A, et al. Nosocomial spread of HIV-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. J Infect Dis. 1997;176:637-42.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities, 1994. MMWR. 1994;43:1-132.
11. World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. WHO/TB/99.269
12. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Laboratory Services in Tuberculosis Control WHO/TB/98.258 Genève, 1998.
13. Epi Info: a word processing, database, and statistics program [computer program]. Version 6.0. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

14. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;320:545-50.
15. Frieden T, Fine Sherman L, Maw KL, Fujiwara P, Crawford J, Nivin B, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. *JAMA.* 1996;276:1229-35.
16. Fujiwara PI, Fine Sherman L. Multidrug-resistant tuberculosis: many paths, same truth. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1:297-8.
17. WHO/IUATLD Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world. Report No. 3. Genève: World Health Organization; 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
18. Metta H, Garone D, Villafañe F, Corti M. Brote de tuberculosis multirresistente en un servicio de atención de SIDA. *Rev Arg Infect.* 1996;9:17-22.
19. González Montaner LJ, Palmero DJ, Alberti FA, Ambroggi M, González Montaner PJ, Abbaté EH, et al. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among AIDS patients in Buenos Aires, Argentina. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Canada 1996. Abstracts Vol 2: 24 (Abstract We.B.304).
20. Waismann 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.