



INSTITUTO DE MEDICINA REGIONAL



UNIVERSIDAD NACIONAL
DEL NORDESTE

ANALISIS DE LOS CASOS BACTERIOLOGICAMENTE CONFIRMADOS DE TUBERCULOSIS DURANTE EL PERIODO 2014-2015 EN EL LABORATORIO CENTRAL DE LA PROVINCIA DE CHACO.

Tesis presentada para cumplir con los requisitos finales para la obtención del título Especialización en Bacteriología clínica.

Autor: Rocío Carolina Sinkovich

Director: Susana Imaz

Co-director: Marisa Gunia

Marzo 2017



Cultivo en Löwenstein-Jensen

1. Micobacteria ambiental cromógena
2. Micobacteria ambiental de rápido desarrollo
3. Micobacteria ambiental de lento desarrollo
4. *Mycobacterium tuberculosis*

Agradecimientos

Deseo expresar mi profunda gratitud al personal del Laboratorio Central de la Provincia de Chaco por su colaboración, conocimientos y tiempo dedicado, especialmente a la Bioquímica Marisa Gunia, a la Técnica de laboratorio Noemí Gómez del área de Microbiología, y a Susana Rascelli Directora del laboratorio, por su permiso y confianza para trabajar con los registros. Agradezco infinitamente también a la Dra. Susana Imaz, directora de mi tesis, por su paciencia, aportes, y correcciones. Sin ellas la realización de este trabajo no hubiera sido posible.

Resumen

Una comprensión cabal del agente etiológico, de la presentación clínica y de la epidemiología de la tuberculosis, así como de la manera de aplicar eficazmente las herramientas disponibles actualmente para su control, pueden aumentar la eficiencia de un programa nacional de control de la tuberculosis.

La provincia del Chaco constituye una de las jurisdicciones con mayor tasa de notificación de casos del país, siendo las formas extrapulmonares y la tuberculosis infantil los casos más difíciles de diagnosticar que conllevan a un aumento de la morbilidad y mortalidad. Este estudio se realizó con el objeto de determinar la frecuencia y características demográfico/bacteriológicas de los casos de tuberculosis confirmados en el laboratorio de referencia provincial de la Provincia del Chaco durante el período 2014-2015. Se revisaron los registros de laboratorios de pacientes ambulatorios y hospitalizados, pediátricos y adultos ingresados al Laboratorio Central de la provincia de Chaco. Los resultados de este estudio evidenciaron que la tuberculosis continua afectando en su mayoría a varones en edades jóvenes. El cultivo permanece como una herramienta fundamental para confirmar el diagnóstico de casos extrapulmonares. La proporción de casos multirresistentes (resistente al menos a los dos fármacos más efectivos en el tratamiento de la tuberculosis -isonicida y rifampicina-) entre los casos con factores de riesgo para resistencia es muy elevada. La implementación de metodologías rápidas que permitan evaluar universalmente la sensibilidad a los medicamentos anti tuberculosis de los casos identificados, parece un elemento importante a fin de identificar los casos de multirresistencia en forma más temprana, acelerándose así la administración de un tratamiento adecuado y la interrupción de la transmisión de la enfermedad.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las patologías más antiguas y distribuidas de la humanidad, tradicionalmente asociada con el hacinamiento y la pobreza; aunque es curable y prevenible y los tratamientos para combatirla son del siglo pasado, sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública y una de las enfermedades infecciosas que más muertes provoca en el mundo.

Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada segundo se produce en el mundo una nueva infección por el bacilo de la tuberculosis, una tercera parte de la población mundial está actualmente infectada por este bacilo y mueren aproximadamente dos millones de personas por año debido a esta enfermedad (1).

Las inequidades existentes en muchos países, la inaccesibilidad a la atención oportuna y de calidad y la presencia de sistemas sanitarios débiles, han generado grandes diferencias en la situación epidemiológica y de control de la tuberculosis entre los países. Su aparición y desarrollo está estrechamente ligada a la pobreza: el 95% de todos los casos y un 98% de las defunciones por tuberculosis ocurren en los países de escasos recursos, aunque puede afectar a otros sectores de la población (1).

Actualmente el control de la tuberculosis se ve amenazado por varios hechos entre ellos la existencia de cepas resistentes a algún fármaco y, lo que es más significativo, la existencia de cepas del bacilo resistentes a todos los antituberculosos principales y su interrelación con la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1).

La tuberculosis es producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria intracelular de crecimiento lento que tiene ciertas características especiales que le confieren grandes

diferencias con las bacterias convencionales como por ejemplo su capacidad de multiplicarse en el interior del fagosoma de los macrófagos, ambiente hostil para la mayoría de las bacterias (2).

El alto contenido en lípidos de su pared celular impide que penetren los colorantes habituales: no son visibles con la tinción de Gram y una vez teñidas no se decoloran con una mezcla de alcohol y ácido (ácido-alcohol resistentes: BAAR) por lo que son necesarios colorantes especiales (2).

Las micobacterias son capaces de sobrevivir durante semanas o meses sobre objetos inanimados, siempre que estén protegidas de la luz solar, y son más resistentes a los ácidos, álcalis y desinfectantes que el resto de las bacterias no formadoras de esporas (2).

El mecanismo más habitual de transmisión es la vía aérea: en actividades cotidianas como el hablar, toser o reír, el paciente con tuberculosis pulmonar o laríngea elimina pequeñas gotas, que para que puedan ser contagiosas, deben medir entre 1 a 5 micras de diámetro y contener entre 1 y 5 bacilos cada gota. Si bien, los bacilos pueden desarrollarse en cualquier órgano, la mayoría de los individuos presentan localización pulmonar. Se ha calculado que un enfermo con baciloscopía positiva podría contagiar alrededor de 10-15 personas por año, si no está en tratamiento (2).

Los síntomas más frecuentes y de alarma para identificar a un paciente sintomático respiratorio, son la tos y la expectoración por más de 15 días; puede presentarse también pérdida de apetito y de peso. La tos se presenta en un 95% de los casos con baciloposcopy positiva (3).

La tuberculosis extrapulmonar afecta otros órganos, como ganglios, huesos, articulaciones, tracto genitourinario, intestinos y otras partes del organismo. El diagnóstico de estas formas de la enfermedad, que en general contienen pocos bacilos, puede ser dificultoso, por lo que el retraso en el diagnóstico de esta forma es un hecho frecuente y conlleva a un aumento de morbilidad y mortalidad (2).

Para el diagnóstico de la tuberculosis, la técnica más sencilla y rápida es la baciloscopía, que puede confirmar entre el 65% y el 80% de los casos. La muestra debe provenir del sitio de la lesión. La gran limitación es su relativamente baja sensibilidad, que hacen que la gran mayoría de los casos detectados por esta técnica sean bastante avanzados; la concentración más baja de microorganismos que puede detectar es de 10.000/ml de muestra (4).

La baciloscopía también es una excelente técnica para el control del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, ya que al medir la riqueza bacilar del esputo, permite evaluar el cumplimiento del tratamiento y la eficacia del esquema indicado (4).

El cultivo es otra técnica bacteriológica que permite demostrar la presencia del bacilo en el esputo o en cualquier otra muestra biológica, tiene mayor sensibilidad que la baciloscopía y permite realizar pruebas de sensibilidad. Es más compleja, de mayor costo y requiere de 30-60 días para obtener el resultado cuando se utilizan medios de cultivo sólidos a base de huevo. Para incrementar la capacidad diagnóstica, se recomienda el uso del cultivo en muestras provenientes de: inmunosuprimidos, sintomáticos respiratorios con reiteradas baciloscopías negativas, pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar y niños con sospecha clínica y epidemiológica. También es necesario cultivar todas las muestras de pacientes con riesgo de resistencia (pacientes con fracaso de tratamiento o

recaídas o abandono, contactos de pacientes resistentes, pacientes que viven en instituciones cerradas donde se han producido brotes de TB resistente), ya que la recuperación del aislamiento permite determinar su patrón de susceptibilidad a los medicamentos antituberculosos (5).

La bacteriología constituye la base del Programa de Control de TB y junto a la epidemiología y la clínica, es la herramienta básica para un diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo.

El diagnóstico bacteriológico debe alcanzar la máxima cobertura posible en todo el país; de tal manera que los servicios menos desarrollados puedan tener acceso a las técnicas más especializadas apoyándose, en los distintos niveles de la red. La red de laboratorios de tuberculosis cuenta con servicios de complejidad mínima (realizan solamente baciloscopías), de complejidad intermedia (baciloscopía y cultivo) y de mayor complejidad (cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad). Trabajando, conjunta y organizadamente, el paciente puede ser estudiado completamente, sin necesidad de trasladarse personalmente. La red se encarga de las derivaciones necesarias para un adecuado manejo de casos.

Esta red está organizada para poder cumplir además de las actividades técnicas, otras funciones, como la de sostener la calidad de los servicios (a través de la evaluación externa de la calidad de las técnicas de diagnóstico bacteriológico y visitas técnicas), proveer información necesaria para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, dar asesoramiento técnico y capacitación a los servicios que forman parte de la misma.

La vigilancia epidemiológica es una herramienta fundamental para los Programas de Control de tuberculosis, brindando información acerca de los casos nuevos de TB, todas

las formas, recaídas, diferenciando según sexo y edad, distribución de la enfermedad, en un determinado período de tiempo. Determina si la enfermedad ha disminuido o aumentado y si su frecuencia en un área geográfica es mayor que en otra.

En la provincia de Chaco trabajan cuarenta y siete (47) servicios de complejidad mínima y dos (2) servicios de complejidad intermedia (Laboratorio Central de Resistencia y Laboratorio Hospital 4 de Junio de Presidencia Roque Sáenz Peña).

Justificación

La provincia del Chaco constituye una de las jurisdicciones con mayor tasa de notificación de casos del país (6).

Los casos confirmados bacteriológicamente constituyen el indicador más preciso de la incidencia de la enfermedad. La búsqueda y análisis de los casos de TB, así como la descripción demográfica y bacteriológica de las formas de TB identificadas en el laboratorio, proporcionan una información certera y necesaria para optimizar la planificación estratégica, diseño y medidas de implementación del programa. Además, permite tomar decisiones para asegurar un uso más eficaz de los recursos financieros y humanos.

Hipótesis

El análisis de los casos de TB confirmados bacteriológicamente por el laboratorio puede proveer mayor especificidad a la vigilancia epidemiológica de la TB. La incorporación del análisis de la información de la resistencia de las cepas de *M. tuberculosis* circulantes en la provincia, puede ayudar a complementar la vigilancia de la enfermedad en la región.

Objetivo general

- Describir las características demográfico/bacteriológicas de los casos de tuberculosis confirmada bacteriológicamente en el laboratorio de referencia provincial de la Provincia del Chaco durante el período 2014-2015.

Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas y bacteriológicas de los casos de TB por *M. tuberculosis* confirmada bacteriológicamente en el laboratorio de referencia provincial de la provincia del Chaco discriminando:
 - Localización (pulmonar /extra pulmonar)
 - Sexo
 - Grupo etario
 - Tipo de muestra que dió origen al diagnóstico
2. Cuantificar el aporte de la baciloscopia y cultivo en muestras pulmonares y extrapulmonares.
3. Describir la ocurrencia de los casos confirmados de TB en menores de quince (15) años, discriminando tipo de muestra que dio origen al diagnóstico y el aporte de la baciloscopia y el cultivo en este grupo etario.
4. Detallar y analizar el perfil de sensibilidad a los medicamentos antituberculosis de los casos con riesgo de resistencia identificados en el laboratorio.

5. Describir los casos de micobacteriosis confirmados por el laboratorio, incluyendo la descripción de las micobacterias no tuberculosas más frecuentes en la región, sus cuadros clínicos asociados y su localización.

Aspectos metodológicos

Población de estudio: Pacientes ambulatorios y hospitalizados, pediátricos y adultos ingresados al registro de investigación bacteriológica del Laboratorio Central de la provincia del Chaco (LC) identificados como casos de tuberculosis o micobacteriosis.

Tipo y periodo del estudio: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo; se recopiló información demográfica (edad y sexo) y bacteriológica (tipo de muestra procesada, resultado de las distintas técnicas utilizadas para el diagnóstico, resultado de la identificación del agente aislado y de la susceptibilidad a agentes antimicobacterianos) de los registros de investigación bacteriológica del Laboratorio Central de la Provincia de Chaco durante los años 2014 y 2015.

Recolección de datos y análisis de la información

El LC de Chaco es un laboratorio de complejidad intermedia que realiza el diagnóstico de casos de TB mediante el procesamiento de distintos tipos de muestras pulmonares (esputo, lavado broncoalveolar (BAL), lavado bronquial, lavado gástrico, aspirado traqueal por tuboendotraqueal (TOT) y extrapulmonares: (orina, líquidos de punción, biopsias, ganglios, abscesos, materia fecal, hueso, médula ósea, partes blandas, quistes, tumores, etc.). Las metodologías empleadas para la investigación bacteriológica de los casos son baciloscopia por el método de Ziehl-Neelsen (ZN) y cultivo por el Método de Petroff (combina la homogenización/decontaminación y la inoculación en medios a bases de huevos con pH

cercano al neutro). A las colonias sospechosas se les realiza la coloración de ZN y la reacción de inhibición de la catalasa a 68 °C para diferenciar al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (causante de la tuberculosis) de las micobacterias no tuberculosas (que pueden dar origen a micobacteriosis). Todos los aislamientos que requieren identificación de especie y pruebas de sensibilidad para medicamentos antituberculosis son derivadas al "Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Dr. Emilio Coni", localizado en Santa Fe capital, Argentina.

Para realizar el análisis de los casos se recogió información sobre:

- Número de pacientes de los que se obtuvieron las muestras pulmonares (pacientes sintomáticos respiratorios) y extrapulmonares (pacientes sospechosos de TB extrapulmonar).
- Características demográficas (edad y sexo). de los casos de TB confirmados bacteriológicamente identificados en el laboratorio,
- Distribución de casos pulmonares y extrapulmonares confirmados según muestra que dio origen al diagnóstico.
- Aporte de la baciloscopia y cultivo en muestras pulmonares y extrapulmonares al diagnóstico de la TB. El aporte del cultivo fue definido como la proporción de casos de TB que fueron "solo cultivo positivo" entre aquellos casos confirmados bacteriológicamente (por baciloscopia y/o cultivo)
- Número de casos de micobacteriosis confirmados por el laboratorio, incluyendo la descripción de las micobacterias no tuberculosas más frecuentes en la región, sus cuadros clínicos asociados y su localización.

- Descripción bacteriológica (tipo de muestra y resultados bacteriológicos) de los casos de TB confirmados en menores de 15 años.
- Número de aislamientos en los que se realizó pruebas de sensibilidad a medicamentos anti-tuberculosis. Resultados del perfil de resistencia identificados.

Resultados

Se recolectaron los siguientes datos:

- Tipo de muestra y practica realizada sobre la misma
- Edad y sexo de los pacientes con TB confirmada bacteriológicamente
- Número de casos de TB pulmonar y extrapulmonar según muestra que dio origen al diagnóstico, el aporte de la baciloscopía y el cultivo
- Número de casos de TB pulmonar y extrapulmonar en ≤ 15 según muestra que dio origen al diagnóstico, el aporte de la baciloscopía y el cultivo
- Número de casos con Perfil de resistencia obtenido
- Número de casos de micobacteriosis

Durante el período 2014-2015, en el LC de la Pcia. de Chaco se procesaron muestras de 7512 pacientes con sospecha de TB y se identificaron 308 casos de TB confirmada bacteriológicamente (correspondería al 4.1 % del total de pacientes estudiados). El 86,0% (265 casos) correspondieron a formas pulmonares, que son aquellos que favorecen la transmisión del bacilo en la comunidad (Tabla 1). Todos los casos identificados correspondieron a la especie *M. tuberculosis*, no hallándose casos de tuberculosis debida a *Mycobacteriumbovis* ni *Mycobacteriumbovis BCG* entre la comunidad atendida por este laboratorio.

Las variables recopiladas fueron presentadas en proporciones. Para la comparación entre proporciones se utilizó la prueba de Chi cuadrado.

Distribución de casos confirmados bacteriológicamente por localización

Las formas pulmonares, son aquellas que favorecen la transmisión del bacilo en la comunidad (Tabla 1). Todos los casos identificados correspondieron a la especie *M. tuberculosis*, no hallándose casos de tuberculosis debida a *Mycobacterium bovis* ni *Mycobacterium bovis BCG* entre la comunidad atendida por este laboratorio.

Tabla 1. Distribución de casos confirmados bacteriológicamente por localización (2014 y 2015)

	2014	2015	2014-2015
	N	N	N
Pacientes con síntomas respiratorios estudiados	3007	2665	5672
Pacientes con sospecha de TB extrapulmonar estudiados	908	932	1840
Casos de TB confirmados	162 (4.1%)	146 (4.0%)	308 (4.1%)
Casos de TB pulmonar confirmado	130 (80.02%)*	135 (92.5%)*	265 (86.0%)*
Casos de TB extrapulmonar confirmado	32 (19.7%)*	11 (7.5%)*	43 (14.0%)*

(*)El porcentaje se calcula a partir del Número de casos de TB confirmados.

Distribución de casos por edad y sexo

Entre los casos pulmonares, existe un franco predominio de hombres (63%), mientras que entre los casos extrapulmonares la proporción de varones (53,5%) es menor, aun cuando esta diferencia no resultó significativa (prueba de Chi cuadrado, $p > 0,05$). Así, se encontró que la relación Hombre-Mujer fue de 1,70:1 para la TB pulmonar mientras que en la TB extrapulmonar fue de 1,15:1.

Así, puede observarse en la Tabla 3 que el 38,28% de los casos pulmonares correspondieron a pacientes de entre 15-29 años mientras que este porcentaje disminuyó,

aunque no significativamente a 23,1% para las formas extrapulmonares (Prueba Chi cuadrado, $p=0,065$).

Tabla 3. Distribución de casos confirmados bacteriológicamente por grupo de edad y localización. Años 2014-2015

Grupos de edad (años)	Casos pulmonares		Casos extrapulmonares	
	N	%	N	%
0-4	1	0.39	4	10.26
5-9	4	1.56	0	0.00
10-14	2	0.78	0	0.00
15-19	24	9.38	1	2.56
20-24	34	13.28	3	7.69
24-29	40	15.63	5	12.82
30-34	23	8.98	8	20.51
35-44	37	14.45	6	15.38
45-54	28	10.94	5	12.82
55-64	38	14.84	2	5.13
65-74	21	8.20	4	10.26
75 y más	4	1.56	1	2.56
Total	256	100.00	39	100.00

(*)De los 308 casos identificados en el período de estudio, hubo 13 pacientes que no tenían registrados su DNI y/o su edad, por lo que no pudieron clasificarse en esta tabla.

Muestras y resultados bacteriológicos

Entre los casos pulmonares, claramente las muestras de esputo fueron las que han permitido la confirmación diagnóstica de la vasta mayoría de los casos (Tabla 4). Entre los casos extrapulmonares, las muestras que con más frecuencia permitieron la confirmación de los casos fueron los líquidos de punción y las biopsias de tejidos (Tabla 5). Debido a la ausencia de información acerca del origen de los líquidos y las biopsias en los formularios de solicitud de estudios bacteriológicos, no fue posible precisar la localización de los casos de TB extrapulmonar.

Tabla 4. Distribución de casos pulmonares confirmados según muestra que dio origen al diagnóstico. Años 2014 y 2015.

Tipo de muestra	2014		2015	
	Número de casos	Porcentaje	Número de casos	Porcentaje
Esputo	120	92.31	129	95.55
Lavado bronquial	6	4.61	3	2.22
TOT	2	1.54	0	0.0
Lavado gástrico	0	0.0	2	1.48
BAL	2	1.54	1	0.74

Tabla 5. Distribución de casos extrapulmonares confirmados según muestra que dio origen al diagnóstico. Años 2014 y 2015.

Tipo de muestra	2014		2015	
	Número de casos	Porcentaje	Número de casos	Porcentaje
Materia fecal	3	9.37	0	0.0
Abceso	2	6.25	1	9.09
Orina	5	15.62	1	9.09
Líquidos de punción	12	37.5	2	18.18
Biopsia de tejidos	6	18.75	5	45.45
Biopsia de ganglio	2	6.25	0	0.0
Peel pleural	2	6.25	1	9.09
Tumor	0	0.0	1	9.09

El aporte del cultivo al diagnóstico de casos pulmonares de pacientes con baciloscopía negativa y cultivo positivo (BK-C+) fue cercano al 15.09%. La proporción de casos de TB pulmonar con baciloscopía positiva que resultaron cultivo negativo (parámetro que se considera un indicador de la calidad del cultivo) fue cercano al 3.4%, valor cercano a los rangos aceptables de calidad. Considerando todas las muestras respiratorias no esputo (LB, BAL, TOT, lavado gástrico), el aporte del cultivo (31.25%) fue significativamente mayor que para el esputo (14.06%) (Tabla 6) (Prueba de Chi cuadrado, $p < 0,05$). En la tabla 7 se observa que entre las muestras extrapulmonares el aporte del cultivo (58,14%) fue significativamente superior al registrado para las muestras respiratorias (15,09%) (Prueba de Chi cuadrado, $p < 0,01$).

Tabla 6. Aporte de la baciloscopia y cultivo en los casos confirmados bacteriológicamente de TB pulmonar. Años 2014 y 2015.

Muestras	2014				2015				2014- 2015			
	Total muestras: 130				Total de muestras: 135				Total de muestras: 265			
	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont.	D-/C+	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont.	D-/C+	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont.	D-/C+
Espito	100	4	4	12	98	5	3	23	198	9	7	35 14.06%
Lavado bronquial	4	0	0	2	2	0	0	1	6	0	0	3
TOT	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
BAL	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Lavado gástrico	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
Total	106	4	5	15	102	5	3	25	208	9 3.4%	8	40 15,09%

D-: Examen directo negativo (baciloscopia negativa)

D+: Examen directo positivo (baciloscopia positiva)

C+: Cultivo positivo

C-: Cultivo negativo

Ccont.: Cultivo contaminado

Tabla 7. Aporte de la baciloscopia y cultivo en los casos confirmados bacteriológicamente de TB extrapulmonar. Años 2014 y 2015.

Muestras	2014				2015				2014-2015			
	Total muestras: 32				Total de muestras: 11				Total de muestras: 43			
	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont.	D-/C+	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont.	D-/C+	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont.	D-/C+
Materia fecal	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2
Abceso	1	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	1
Orina	2	1	0	2	0	0	0	1	2	1	0	3
Liquido de punción	6	0	0	6	0	0	0	2	6	0	0	8
Biopsia	2	0	0	4	2	0	0	3	4	0	0	7
Ganglio	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
Peel pleural	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	3
Tumor	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

Total	12	2	0	18	4	0	0	7	16	2	0	25
												58,14%

D-: Examen directo negativo (baciloscopía negativa)

D+: Examen directo positivo (baciloscopía positiva)

C+: Cultivo positivo

C-: Cultivo negativo

Ccont.: Cultivo contaminado

Análisis de los casos en pediatría. Resultados de pacientes pediátricos

Cuando se seleccionaron los casos de TB confirmada en <15 años, se evidenció que, a diferencia de lo observado en el análisis global de los casos, el número de casos pulmonares (10) es muy similar al de casos extrapulmonares (9) (Tabla 8). Llama la atención el bajo aporte del cultivo entre las muestras pulmonares (10%). De los 10 casos pulmonares, sólo se tiene información de las edades de 7 de ellos, y de estos 7, sólo uno era menor de 5 años, es probable que la mayoría de estos casos con baciloscopia positiva correspondan a preadolescentes y adolescentes. El aporte del cultivo al diagnóstico de casos extrapulmonares fue del 44.44%.

Tabla 8. Análisis del número de casos de TB pulmonar y extrapulmonar en ≤15 según muestra que dio origen al diagnóstico y el aporte de la baciloscopía y el cultivo.

Muestra	2014				2015				2014-2015			
	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont	D- /C+	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont	D- /C+	D+/C+	D+/C-	D+/Ccont	D- /C+
Espuito	8	1	0	0	0	0	0	1	8	1	0	1 10%
Líquido de puncion	0	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	2
Abceso	1	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	1
Ganglio cervical	0	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	1

(*) El nº de casos identificados no coinciden con la tabla de grupos atareos ya que algunos casos pediátricos no pudieron ser clasificados debido a falta de información en la solicitud de prestaciones

Resultados de la susceptibilidad a medicamentos antituberculosis

Según las normas del Programa Nacional de control de tuberculosis, los aislamientos de pacientes con algún factor de riesgo para resistencia (contacto de pacientes resistentes, pacientes antes tratados, trabajadores sanitarios, privados de libertad) deben ser estudiados por pruebas de sensibilidad.

Tabla 9. Resultados de sensibilidad. Año 2014 y 2015.

Resultados de los patrones de resistencia	2014	2015
Número de pacientes evaluados	9	16
Cualquier resistencia	4 (44,4%)	3 (18,8%)
Isoniacida	4	3
Rifampicina	3	3
Estreptomina	2	1
Etambutol	2	1
Monorresistencia	1(11,1%)	0 (0%)
Isoniacida	1	0
Rifampicina	0	0
Estreptomina	0	0
Etambutol	0	0
MR	3 (33,3%)	3 (18,8%)
XDR	2	1

Monorresistencia: resistencia a un medicamento de primera línea

MR: presenta resistencia al menos a Isoniacida y Rifampicina, los dos medicamentos mas efectivos, con o sin el agregado de resistencia a otros fármacos.

XDR: resistencia extendida, presenta resistencia a fármacos de primera línea (Isoniacida y Rifampicina) más a una fluoroquinolona y a algún fármaco de segunda línea inyectable.

Micobacteriosis. Resultados

En áreas de clima cálido y húmedo, el riesgo de padecer micobacteriosis pulmonar se incrementa, debido a la mayor prevalencia de las micobacterias no tuberculosas en el ambiente externo (agua, suelo). En estos escenarios, cuando el paciente presenta alguna condición de base predisponente (inmunodeficiencia, daño localizado o generalizado del parénquima pulmonar) suele existir un riesgo incrementado de la ocurrencia de micobacteriosis pulmonar.

Tabla 10. Casos de micobacteriosis. Año 2014.

Paciente sexo	Tipo de muestra	Aislamiento	Cuadro clínico asociado
femenino	Abceso mamario	M. chelonae abcessus	Tumor

Tabla 11. Casos de micobacteriosis. Año 2015

Paciente sexo	Tipo de muestra	Aislamiento	Cuadro clínico asociado
masculino	Esputo mucoso	M. A.C	Neumonía
femenino	Esputo mucoso	M. chelonae abcessus	Neumonía
femenino	Esputo sanguinolento	M.A.C	Neumonía
femenino	Abceso mamario	M. chelonaeabcessus	Tumor
masculino	Esputo mucoso	M.A.C	Neumonía

M.A.C. Complejo Mycobacterium avium intracellulare

Discusión y conclusiones

Aunque todos los casos de tuberculosis representan la carga total de la enfermedad en la población, la descripción de la ocurrencia y características de los casos confirmados bacteriológicamente permite vigilar con más precisión la incidencia de casos de TB en una comunidad.

La distribución de los casos de TB pulmonar por grupos de edad permite evaluar la efectividad de la aplicación de las medidas de control de tuberculosis. Hay una notable diferencia de morbilidad por edad entre los países desarrollados y en desarrollo. La TB es prevalente en gente joven en las regiones donde predominan las infecciones recientes. En cambio en los países industrializados, los enfermos tienden a ser de más edad, debido a que la enfermedad se produce por reactivación de infecciones que ocurrieron hace muchos años atrás. En este sentido, el registro de casos pulmonares en la población de 15-29 años es particularmente reveladora de la situación de la TB, ya que representa a los enfermos derivados de infecciones recientes. En este estudio, cerca del 40% de casos pulmonares ocurrieron en este grupo etario lo que muestra claramente que existe evidencia de transmisión activa en la comunidad. Entre los casos extrapulmonares, la proporción de casos en este grupo fue menor, aunque no significativamente, probablemente debido al escaso poder de este estudio asociado al bajo número de casos EP identificados. Esta observación ya ha sido reportada por otros autores en países en desarrollo. En estos estudios la información epidemiológica pudo ser complementada con estudios moleculares de los aislamientos recuperados de los pacientes con TB, pudiendo evidenciarse que los casos pulmonares eran en su mayoría de infección reciente (más jóvenes) mientras que en los extrapulmonares existía una mayor proporción de casos de reactivación endógena (7).

En prácticamente todos los países, las tasas de notificación entre los hombres son más altas que entre las mujeres. Los motivos de esta diferencia no están claros. Las desigualdades de acceso a los servicios de salud, las distintas tasas de infección entre ambos sexos o las diferencias en el riesgo de pasar de infección a enfermedad han sido propuestos como posibles causas de esta diferencia (2). En nuestro análisis, entre los casos extrapulmonares, la proporción de mujeres se incrementa considerable aunque no significativamente, en concordancia con otros estudios similares (8). Esta diferencia en el

riesgo de padecer formas EP en mujeres es curiosa pero los motivos por el que el sexo femenino podría tener mayor susceptibilidad a padecer esta forma de TB son aun desconocidos.

La TB es una enfermedad de localización preferentemente pulmonar. Globalmente, en este trabajo se vio que 86% de los casos confirmados eran de localización pulmonar, la forma más infecciosa de la TB. Los casos de tuberculosis extrapulmonar por tanto, representaron el 14% del total de casos estudiados Sin embargo en niños, en este estudio, la proporción de formas extrapulmonares fue mayor a la identificada en adultos. Seis de los 9 casos extrapulmonares identificados en la población pediátrica fueron formas ganglionares, considerada una de las formas más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar. Está descrito que esta forma suele afectar con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes. Puede ser secundaria a una forma primaria o bien a una reactivación de un foco. La localización mas común es la presencia de linfadenopatía cervical (63-77%), pudiendo afectar también a ganglios supraclaviculares, axilares, torácicos y abdominales (9).

Como ya se mencionó, entre los casos pulmonares el 15,09 % casos fueron “solo cultivo positivo”. Si se analiza el aporte del cultivo de muestras respiratorias distintas a esputo, se observa que en estas muestras el aporte del cultivo alcanzó a más del 30%, en comparación con el 14,06% registrado para las muestras de esputo. Este incremento en el aporte del cultivo en este tipo de muestras respiratorias han sido documentados por diferentes autores, lo que evidencia la importancia de contar con este recurso para el diagnóstico de casos complejos en los que la muestra de esputo no permite alcanzar la confirmación diagnóstica de la enfermedad (10). Llama la atención que las dos muestras de lavado gástrico que dieron lugar al diagnóstico de TB fueron baciloscopía positiva y no se detectaron casos “solo cultivo positivo” en este tipo de muestras (11). La ausencia de resultados “solo positivos al cultivo” en este caso podría estar asociada a la mala conservación de las muestras, a la falta de neutralización de la muestra de lavado gástrico o a problemas técnicos inherentes al procesamiento y siembra de la muestra durante el cultivo (4).

Dado que la enfermedad puede manifestarse en cualquier órgano, con frecuencia puede requerirse la investigación de muestras muy variadas. De acuerdo a los resultados

evidenciados en este estudio, el aporte del cultivo al diagnóstico de casos EP fue cercano al 60%, lo cual es considerado esperable teniendo en cuenta que la mayoría de los casos de tuberculosis extrapulmonar se asocian a poblaciones bacilares reducidas (formas paucibacilares) (9).

Entre los casos remitidos al Laboratorio Nacional de Referencia para la determinación de sensibilidad, el porcentaje de casos MR fue muy elevado. Según la información recibida en el LC solo 9 de 162 pacientes (5,6%) en 2014 y 16 de 146 enfermos (11,0%) en 2015 presentaban algún factor de riesgo y sus cepas fueron remitidas al INER Coni. Llamativamente el 33,3% y el 18,8% de estas cepas estudiadas en 2014 y 2015 resultaron MR, una condición que provoca el fracaso al tratamiento estándar de la tuberculosis. Además 2 (en 2014) y 1 (en 2015) de las cepas MR estudiadas en cada año, resultaron con resistencia extendida (XDR), condición que hace muy complejo el tratamiento de los casos.

Estas cepas constituyen un verdadero desafío para los programas de control, ya que la TB-MR es aquella que no responde, como mínimo, a la isoniazida ni a la rifampicina, los dos antituberculosos más potentes. Estos pacientes requieren de tratamientos más largos, más costosos, menos efectivos y con mayores efectos adversos. Según lo ha establecido la OMS, para acelerar el diagnóstico de TB-MR es necesario brindar acceso universal a pruebas de sensibilidad, ya que se ha observado que muchos pacientes no presentan factores de riesgo de resistencia al momento del diagnóstico y por tanto son identificados tardíamente, cuando su enfermedad es más severa y la transmisión de la cepas en la comunidad ha sido prolongada. Para lograr este acceso universal a pruebas de sensibilidad, la OMS recomienda la introducción de métodos rápidos de diagnóstico molecular (1) que permitan la identificación de resistencia al menos a rifampicina.

Respecto a los casos de micobacteriosis, se identificaron 4 casos de micobacteriosis pulmonar. El agente más frecuente fue el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Además se identificaron dos casos de abscesos mamarios en pacientes que habían recibido implantes mamarios; en ellas se aisló una micobacteria de rápido desarrollo.

En resumen, en este estudio se evidenció que la tuberculosis continua afectando en su mayoría a varones en edades jóvenes. El cultivo permanece como una herramienta fundamental para confirmar el diagnóstico de casos extrapulmonares. La proporción de casos MR entre los casos con factores de riesgo para resistencia es muy elevada. La implementación de metodologías rápidas que permitan evaluar universalmente la sensibilidad a los medicamentos anti tuberculosis de los casos identificados, parece un elemento importante a fin de identificar los casos MR en forma más temprana acelerándose así la administración de un tratamiento adecuado y la interrupción de la transmisión de la enfermedad. El acceso a datos epidemiológicos actualizados, como los que se exponen en este trabajo, también contribuyen a la celeridad en el diagnóstico y tratamiento adecuado.

.

Referencias bibliográficas

1. WHO. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization, 2016. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (ingreso 20 de marzo de 2017)
2. Farga V, Caminero JA, Tuberculosis. 3ª Edición. Santiago y Buenos Aires: Editorial Mediterráneo; 2011.
3. Zerbini, Elsa Virginia Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2013. 4ta Edición. - Santa Fe: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni, 2013.
4. Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias. Manual de Diagnostico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte I: baciloscopia. Santa Fe: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni, 2012.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Manual de Diagnostico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte II: Cultivo. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2008.

6. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud ANLIS CG Malbran, Ministerio de Salud. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. Período 1980-2015. PRO.TB.DOC.TEC. N°29/16. <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/11/Notificacion-de-casos-de-Tuberculosis-en-la-Republica-Argentina-Periodo-1980-2015.pdf> (Acceso 20 de marzo de 2017)
7. Gunal S, Yang Z, Agarwal M, Koroglu M, Arıcı ZK, Durmaz R. Demographic and microbial characteristics of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed in Malatya, Turkey, 2001-2007. *BMC Public Health*. 2011;11:154.
8. Zhang X, Andersen AB, Lillebaek T, Kamper-Jørgensen Z, Thomsen V, Ladefoged K, et al. Effect of sex, age, and race on the clinical presentation of tuberculosis: a 15-year population-based study. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85:285-90.
9. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A, Noguerado-Asensio A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev. esp. sanid. penit*. 2015; 17: 3- 11.
10. Jacomelli M, Silva PR, Rodrigues AJ, Demarzo SE, Seicento M, Figueiredo VR. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. *J Bras Pneumol*. 2012;38:167-73.
11. Kalu EI, Ojide CK, Ugochukwu NV. Gastric aspirate smear microscopy as a diagnostic tool for childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Med Public Health*. 2013;6:608-13.