

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Tuberculosis Multirresistentes en Argentina”

por

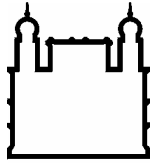
Sergio Javier Arias

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientador principal: Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

Segunda Orientadora: Prof.^a Dr.^a Susana Imaz

Rio de Janeiro, novembro de 2010.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Tuberculosis Multirresistentes en Argentina”

apresentada por

Sergio Javier Arias

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Domingo Juan Palmero

Prof.^a Dr.^a Rosana Harter Griep

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho – Orientador principal

Dissertação defendida e aprovada em 15 de novembro de 2010.

Residuo de fábrica

Hoy ha tosido mucho. Van dos noches
que no puede dormir, noches fatales,
en esa oscura pieza donde pasa
sus más amargos días, sin quejarse.

El taller la enfermó, y así, vencida
en plena juventud, quizá no sabe
de una hermosa esperanza que acaricie
sus largos sufrimientos de incurable.

Abandonada siempre, son sus horas
como su enfermedad: interminables.
Sólo a ratos, el padre, se le acerca
cuando llega borracho, por la tarde

Pero es para decirle lo de siempre,
el invariable insulto, el mismo ultraje:
¡Le reprocha el dinero que le cuesta
y la llama haragana, el miserable!

Ha tosido de nuevo. El hermanito
que a veces en la pieza se distrae
jugando, sin hablarla, se ha quedado
de pronto serio como si pensase

Después se ha levantado, y bruscamente
se ha ido murmurando al alejarse,
con algo de pesar y mucho de asco:
que la puerca, otra vez escupe sangre

Evaristo Carriego

Agradecimientos

En primer lugar quisiera agradecer a mis compañeros de maestría, en particular a quienes me acompañaron en largas conversaciones sobre el sentido del estudio en esta maestría, del estudio de epidemiología y tantas otras cosas más durante la preparación del protocolo de estudio en nuestra estancia en Rio de Janeiro.

No hubiera sido posible desarrollar este trabajo sin la orientación paciente, dedicada y plena de conocimiento del Dr. Luiz Bastos Camacho. Su asesoramiento, dedicación y enseñanzas permitieron que entendiera con un sentido epidemiológico y de salud pública, el trabajo que debía hacer.

El apoyo desinteresado en brindar información de la Lic. Lucia Barrera, Dra. Susana Imaz, Dr. Bernardo Salvadores, Dra. Graciela de Casado, Dra. Marcela Natiello, Dr. Domingo Palmero, Dr. Antonio Sancineto, Dr. Luis Raya y el personal del INER "Emilio Coni" (principalmente en la figura de la Lic. Inés Veronesi), me permitieron contar con la información esencial para realizar el trabajo.

La Dra. Claudia Medina Coeli, ofreció de manera sumamente generosa su conocimiento y apoyo en una etapa imprescindible del trabajo, gracias a la cual pude realizar la elaboración de variables que considero muy significativas en el trabajo. Sin su ayuda, hubiera sido prácticamente imposible incluir aspectos tan trascendentes de la valoración de la calidad de atención recibida en el estudio.

Gran parte de mi trabajo lo compartí y discutí con la Sociologa Belen Herrero a quien agradezco su apoyo, estímulo e inquietudes. La fuerza de sus convicciones y juventud me dieron un gran soporte para el trabajo.

Adicionalmente, compartir con mi amigo y maestro los procedimientos, inquietudes y consideraciones de este trabajo, fueron un alimento para ganar entusiasmo, aprendizaje e inquietudes nuevas sobre el trabajo, como también para discutir y obtener ideas y mejores explicaciones. Sin el apoyo e intercambio con el Dr. Juan Carlos Bossio, no sería ni el mismo trabajo ni yo la misma persona.

Finalmente, este trabajo quita tiempo de dedicación y compañía a quienes nada piden y todo dan, como son los miembros de mi familia. A Laura, Paula y Sofía el mayor de los agradecimientos por la comprensión, el acompañamiento e incluso las ideas para encarar mejor el trabajo y hacerlo una tarea gratificante.

INDICE

Abreviaturas	6
RESUMEN	7
1. INTRODUCCION	9
a. Problema	9
b. Justificación del estudio.....	15
2. OBJETIVOS	17
3. METODOLOGIA	17
a. Tipo de estudio:.....	18
b. Población.....	18
c. Definición y Selección de Casos y Controles	18
d. Tamaño de la muestra y selección	19
e. Variables en estudio, información a recoger e instrumentos para la recolección.....	22
f. Procedimientos para la recolección de datos	24
g. Ingreso de datos.....	26
h. Indicadores propuestos	26
i. Análisis de datos	27
1. Análisis Exploratorio y descriptivo:.....	27
2. Valoración de factores de riesgo:.....	28
j. Lineamientos generales del desarrollo del estudio.....	29
k. Aspectos éticos	29
4. RESULTADOS.....	30
a. Magnitud y distribución de la TBC MDR en Argentina.....	30
b. Características de los casos de TBC MDR en Argentina	34
c. Análisis multivariado de los factores de riesgo de TBC MDR y modelos predictivos de TBC MDR	40
5. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN	43
6. BIBLIOGRAFIA	50
Anexo 1: Ficha de registro de información	53
Anexo 2: Método de revisión y apareamiento (linkage probabilístico) puesto en marcha para la detección de tratamiento anterior de casos y controles de TBC.	54
a. Procedimiento general.....	54
b. Procedimiento de linkage probabilístico	55
c. Bibliografía del Anexo 2:.....	57

Abreviaturas

ANLIS: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud

DNI: Documento Nacional de Identidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirido

SNVS – SIVILA:

SNVS – TBC:

TBC: Tuberculosis

TBC MDR: Tuberculosis Multirresistente

TBC XDR: Tuberculosis Extensivamente Resistente

VIH: Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

La Tuberculosis (TBC) es una enfermedad que ha sido y sigue siendo en Argentina y en el mundo, un problema de salud importante que produce inhabilitación y muerte en gran medida en una parte importante de la población. La carga de enfermedad en el mundo supera los 9 millones de casos y en Argentina alcanza los 10.000 casos anuales.

Dentro de este marco, la emergencia de la Tuberculosis Multirresistente (TBC MDR) es un evento que ha venido a agravar la situación de la TBC a nivel mundial y también en Argentina, toda vez que representa una parte de los casos de TBC que no responden de manera adecuada a los tratamientos de primera línea y que tienen peor pronóstico con tratamientos además, más costosos y complejos. En Argentina se estima que el 4,4% de los casos de TBC que ocurren en el país son Multirresistentes, lo que equivale, según las estimaciones a más de 400 casos.

Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de TBC MDR entre los que se destacan la condición de VIH, la migración y, principalmente, los antecedentes de tratamiento anterior, entre otros. Conocer el comportamiento de estos factores de riesgo en nuestro medio y cuantificar la magnitud de la asociación con el desenlace en nuestro país es lo que se intentó realizar.

El presente trabajo analizó, a partir de la información de registro de casos de TBC del país incluyendo la información sobre TBC MDR; la magnitud y tendencia del problema y los principales factores asociados con el desarrollo de TBC MDR y cuál es la fuerza de la asociación existente. Para esto se realizó una descripción de la información disponible en el país sobre los casos de TBC MDR y se realizó, para el análisis de las características y factores de riesgo, un estudio de casos y controles con 764 controles (TBC Sensible) y 369 casos (TBC MDR), donde se evaluaron las variables de región de residencia, sexo, edad, localización de la enfermedad, VIH, alojamiento carcelario, tratamiento previo y eficacia de tratamiento del establecimiento de tratamiento previo

Con base en la magnitud del problema en Argentina se considera que la TBC MDR es un problema de importancia y al que se le debe prestar atención, pero que no es de magnitud alarmante. La tendencia en el tiempo es estable (con cierta tendencia al aumento), aunque según la información de los estudios de prevalencia que se realizan periódicamente, el problema viene aumentado. En la actualidad, casi todas las provincias cuentan con casos o los han tenido, lo cual destaca que el problema tiene alcance nacional, aunque también se debe mencionar que cerca del 85% de los casos se concentran en 6 provincias del país.

En cuanto a los factores de riesgo, se encontró asociación entre los factores de riesgo estudiados y la TBC MDR, excepto para la localización de la enfermedad, donde no se encontró asociación significativa al análisis bivariado. Los OR de asociación más importantes se observaron en VIH (OR: 9,7) y Tratamiento Previo (OR: 5,9). También se observa en el análisis bivariado una asociación importante de TBC MDR con el alojamiento carcelario, pero esta variable (y también VIH aunque en menor medida), presentan problemas de consistencia de la información que ponen en duda la fortaleza de la asociación.

En el análisis multivariado, sin incluir las variables alojamiento carcelario y VIH por sus dificultades de calidad de la información, se destaca la asociación de riesgo entre edad y TBC MDR, pero principalmente entre tratamiento previo y el problema. En este último caso, es además significativo el cambio en la magnitud de la asociación (aumenta) en la medida que peores resultados de tratamiento haya tenido el establecimiento de tratamiento previo.

Se destaca del presente estudio, que si bien la TBC MDR no es un problema de gran magnitud, su evolución y la dimensión potencial de la problemática obligan a tomarla en alta consideración.

Entre los factores de riesgo analizados, se destaca como hallazgo principal, la asociación entre TBC MDR y el porcentaje de éxito en el tratamiento del establecimiento de tratamiento previo de los casos. Esta asociación indicaría que, para los casos con tratamiento previo, la efectividad de la atención de los casos de TBC que presenta cada establecimiento, como indicador indirecto de la calidad de la atención de casos, tiene relación con el riesgo posterior de desarrollar TBC MDR y esto podría ser analizado y fortalecido.

TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE EN ARGENTINA

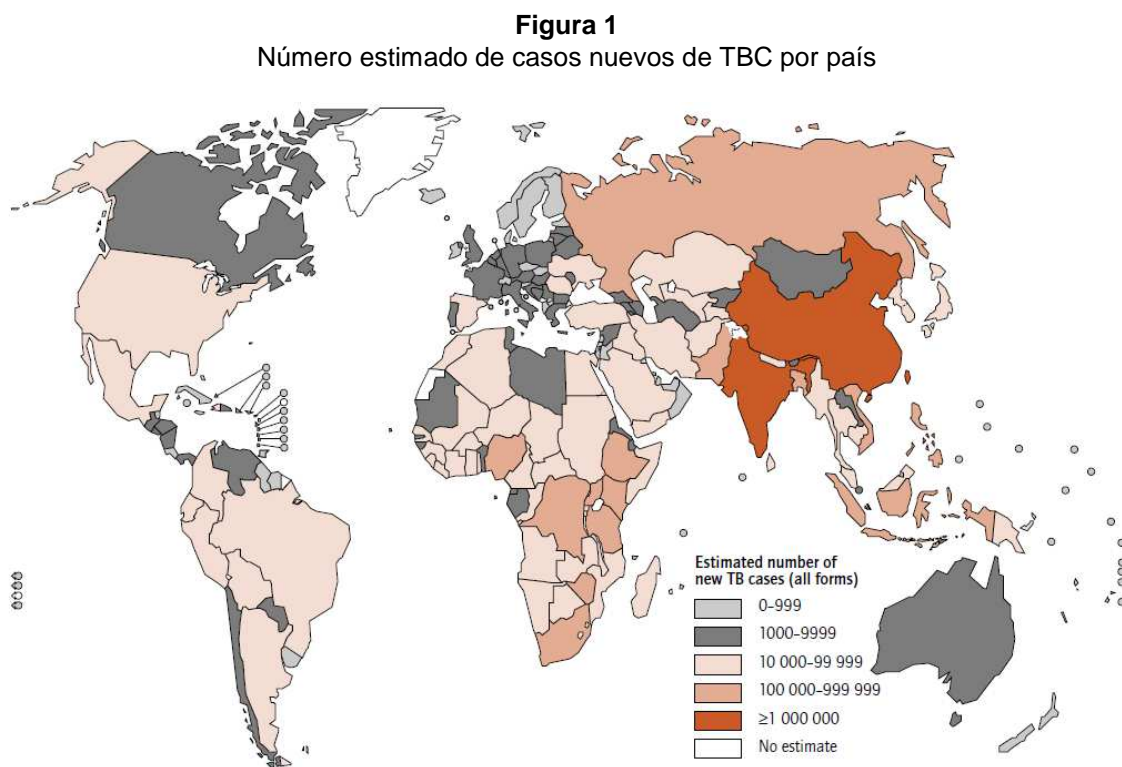
MAGNITUD, CARACTERISTICAS Y FACTORES DE RIESGO

1. INTRODUCCION

a. Problema

La tuberculosis (TBC) continúa siendo un problema de salud de importancia en el mundo, a pesar de los esfuerzos de los sistemas de salud y de la comunidad que se vienen desarrollando desde hace muchos años, para controlar el problema. Este problema de salud sigue siendo una de las enfermedades infecciosas que más casos, muertes y empeoramiento de la condición social de las personas causa en el mundo (1-3)

A nivel mundial, se estima que en 2007 se produjeron 9,3 millones de casos nuevos de TBC y que 1,7 millones murieron por este mal también en el mismo año (4). En la figura 1, se puede observar la distribución de casos de TBC que existen en el mundo por países, según el informe de la OMS del año 2009.



Fuente: Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009.

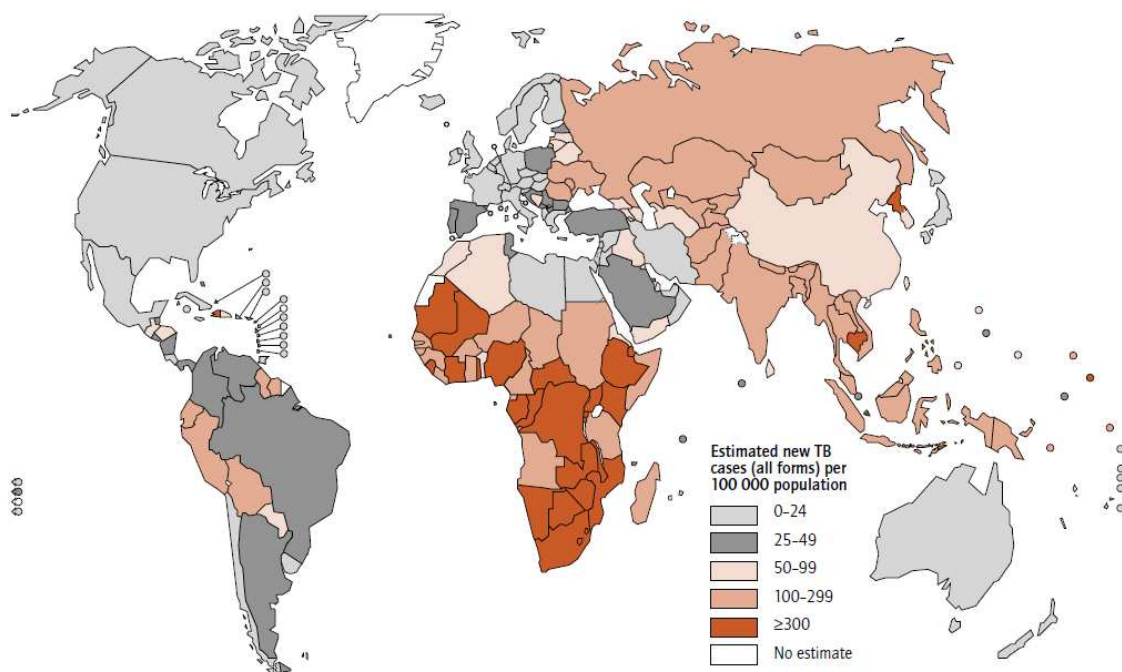
Se observa en la figura que la mayor concentración de casos nuevos de TBC en el mundo se dan en China, India, países de Oceanía, Asia y también África, siendo más baja la concentración de casos en América, incluyendo Argentina.

Algunos aspectos destacables de la situación de los casos de TBC incluyen el hecho que de los más de 9 millones de nuevos casos anuales, casi la mitad (44%) son casos bacilíferos, lo cual indica que aproximadamente cada año hay 4 millones de nuevas fuentes de contagio para

la población, y también que aproximadamente 700.000 casos nuevos de TBC tienen también la asociación de TBC y VIH (4, 5).

Si se considera la tasa de incidencia de casos nuevos de TBC según el mismo informe, expresando la relación entre casos nuevos y la población de cada país, también se puede observar que las tasa más altas no se producen en América ni Argentina, sino que se dan en los países de África y, en menor medida de Asia y Europa del Este (figura 2).

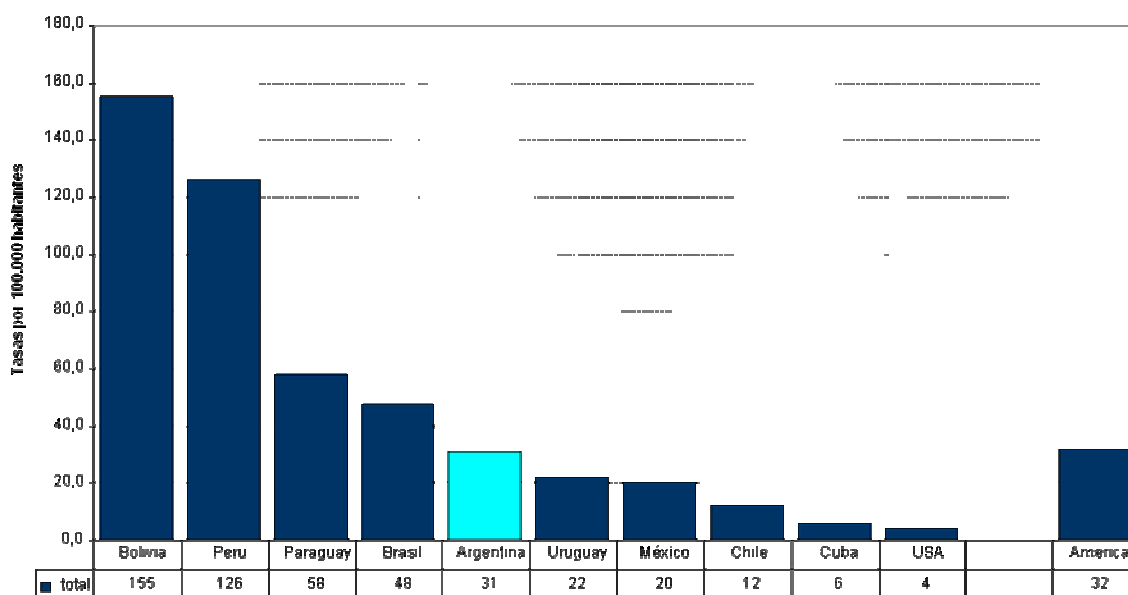
Figura 2
Tasas estimado de casos nuevos de TBC por país



Fuente: Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009.

En Argentina, según la OMS se estima que se producen más de 12.000 casos nuevos de TBC de todas las formas en todo el territorio al año (4). En el contexto de la situación de América sobre TBC, Argentina presenta una tasa estimada similar a la del promedio continental: 31,0 casos por 100.000 habitantes para Argentina y 32,0 para América (figura 3).

Figura 3
 Tasas estimado de casos nuevos de TBC por país
 Países seleccionados de la Región de las Américas. 2007



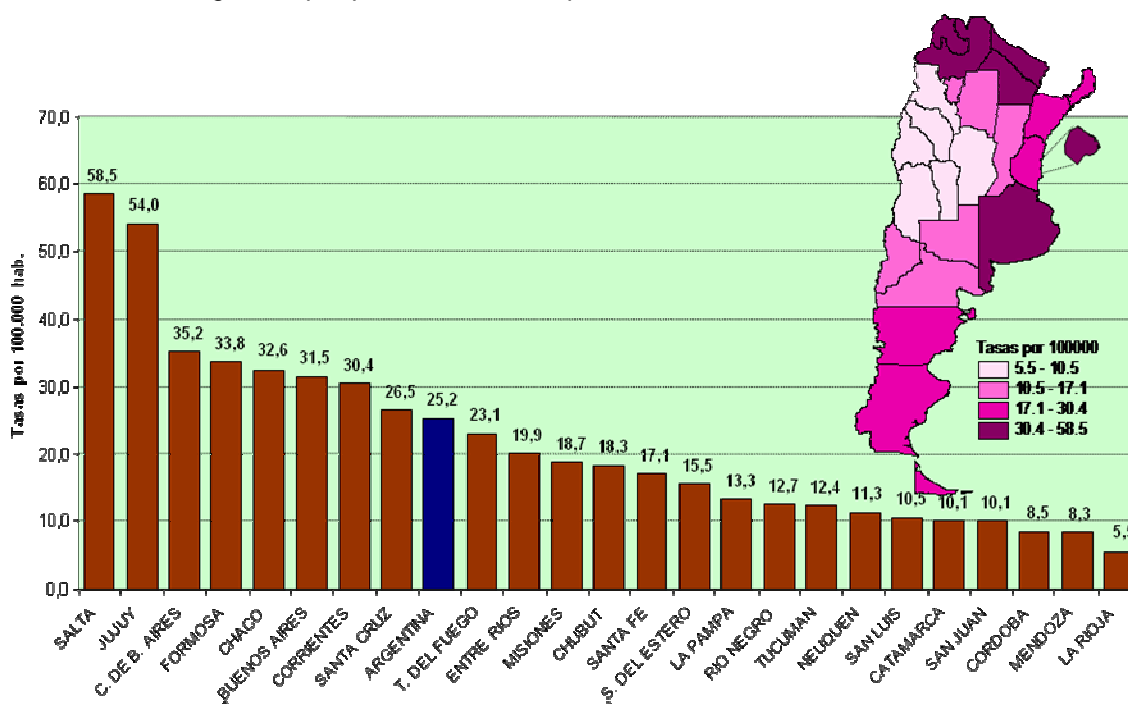
Fuente: Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009.

Argentina presenta tasas estimadas de incidencia menores que las que Brasil, Paraguay, Perú o Bolivia pero mayores que las de Uruguay, México, Chile y más aún que las de Cuba o USA.

El sistema de registro de notificación de casos de TBC en Argentina reporta anualmente alrededor de 10.500 nuevos casos de TBC (10.657 casos nuevos registrados en el año 2009) que conforman mayoritariamente la demanda de atención de este problema de salud al sistema público de atención en nuestro país (6).

Esta situación promedio, reflejada por la tasa nacional de notificación de casos nuevos, no es homogénea hacia el interior del país. Existe disparidad en la magnitud del problema entre las distintas divisiones administrativas que tiene el país (provincias), que implican valores bajos de tasas como 5,0 a 8,0 por 100.000 habitantes en las provincias de La Rioja, Córdoba o Mendoza, hasta valores 10 veces más altos del orden cercano a 60,0 por 100.000 habitantes en Salta o Jujuy (figura 4).

Figura 4
 Notificación de casos nuevos de TBC.
 Argentina por provincias. Tasas por 100.000 habitantes. 2009



Adicionalmente, se registran anualmente en el país alrededor de 800 muertes por TBC o por SIDA con TBC (795 muertes en 2007). De estas, el 80% tuvieron sólo TBC y el 20% restante presentaron TBC como enfermedad sobregregada a SIDA, según la información de mortalidad disponible del año 2007 (7).

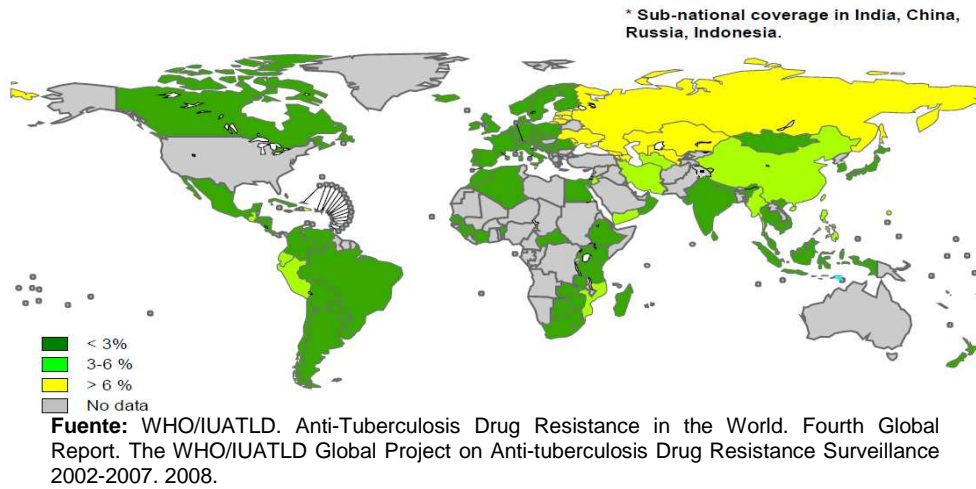
Existen discusiones y controversias aún sobre la carga y magnitud del problema en Argentina, así como en todas partes del mundo, en parte debido a la dificultad que hay para la identificación de la totalidad de los casos de esta enfermedad que ocurren en la comunidad (3, 8-12). Sin embargo, más allá de las diferencias existentes alrededor de las estimaciones sobre la carga de enfermedad y la real magnitud y dimensión de la TBC en Argentina, es evidente que el problema tiene una importancia tal que requiere atención y al que se debe dedicar un nivel de recursos y esfuerzo importante en pos de aportar a su control y solución.

Adicionalmente, desde 1990 ha surgido con importancia el problema de la resistencia a drogas contra la tuberculosis, lo cual complejiza el desafío para el control y resolución del problema de la TBC a nivel mundial y por supuesto nacional (13-15).

A nivel mundial, se estimó una prevalencia de aproximada de 500.000 casos de TBC multirresistente en 2006, calculada a partir de una resistencia global del orden del 4,8% entre los casos existentes, dividida en un 3,1% de prevalencia de TBC MDR en casos nuevos de TBC y 19,3% de prevalencia en casos de TBC con tratamiento previo (16).

La distribución de la TBC MDR entre los países del mundo es bastante dispar, como se puede observar en la figura 5. En la misma se puede observar la condición de los países del mundo en relación con la prevalencia del problema entre casos nuevos de TBC.

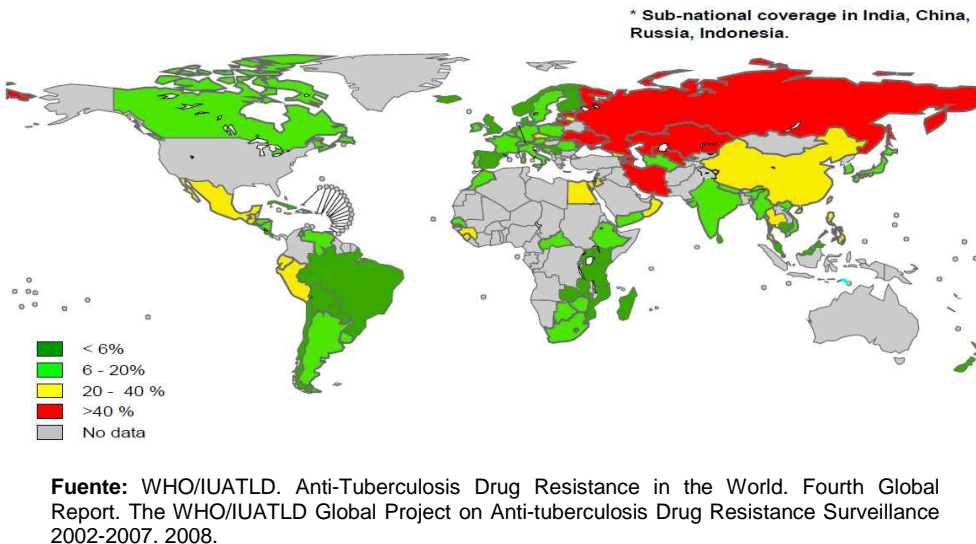
Figura 5
 Proporción de casos de TBC MDR entre casos nuevos
 1994 - 2007



Los mayores porcentaje de TBC MDR entre casos nuevos, como ocurre con la multirresistencia global, se dan en los países del este de Europa, mientras que en los países de América, con excepción de unos pocos (Perú, Ecuador y Guatemala) el problema de la multirresistencia entre casos nuevos es más bajo.

Un panorama similar se observa en la distribución del problema de la prevalencia de TBC MDR entre casos con antecedentes de tratamiento previo de TBC, como se puede observar en la figura 6.

Figura 6
 Proporción de casos de TBC MDR entre casos con antecedentes de tratamiento anterior. 1994 - 2007



Entre casos con antecedentes de tratamiento de la TBC, la prevalencia de TBC MDR es siempre más alta que entre casos nuevos, y esto se puede ver en la comparación de los valores de base con que se parte en cada caso.

Igualmente, las prevalencias más altas se verifican en los países de Europa del Este aunque las brechas de magnitud entre esto valores y los de los otros países, incluidos los de América, son mucho menores.

En Argentina, una porción importante del problema de la TBC lo constituyen los casos de TBC multirresistentes (TBC MDR) (17, 18). Según la última encuesta de prevalencia de TBC MDR realizada en Argentina la proporción de casos con TBC MDR primaria alcanzó el 2,2% del total de casos nuevos y el 15,4% de los casos con tratamiento previo (16, 19).

Según el último informe de la OMS sobre TBC MDR (16), Argentina tendría más de 400 casos de TBC multirresistentes nuevos estimados por año en todo el país, considerando la estimación de casos y los porcentajes encontrados de TBC MDR. Aunque existe controversia sobre las estimaciones que se incluyen en el informe, y seguramente al ajustarlas los valores estimados de TBC MDR serán considerablemente menores, es también destacable que el problema de la TBC MDR en nuestro país tiene su importancia y que esta importancia no es decreciente a lo largo del tiempo, como lo muestran las sucesivas encuestas que se han realizado.

En este marco, los casos de TBC MDR representan un desafío enorme para el control del problema de la TBC, toda vez que las posibilidades de éxito en el tratamiento son menores, las complicaciones más frecuentes y, a veces, más severas y el costo de atención mucho más alto (15, 20-23).

Entre las causas de la TBC MDR, se debe mencionar que aunque la resistencia es un fenómeno biológico, se citan también causas originadas en el manejo como los problemas que se origina en fallas programáticas que incluyen una inadecuada atención y contención de los casos de TBC sensible a drogas de primera línea. Esta atención inadecuada se puede resumir en algunas de las siguientes alternativas, según la propuesta de la OMS y la mención de las fallas y defectos que contribuyen a la emergencia de TBC MDR desde la perspectiva de varios autores (24-27):

- Inadecuada atención a través de inapropiados esquemas terapéuticos, que pueden incluir esquemas incompletos, dosis inadecuadas o alternativas terapéuticas no recomendadas,
- Inadecuada atención por dificultades en la provisión continua de la atención y la medicación del paciente con TBC, que puede representar la ausencia de establecimientos donde el paciente puede concurrir a cumplir su tratamiento o falta de provisión por falta de drogas, o
- Ausencia o falta de adherencia del paciente al tratamiento completo de la TBC que incluye ingesta irregular de fármacos, ingesta de algunos fármacos y de otros no o directamente el abandono liso y llano del tratamiento antituberculoso.

El conocimiento específico de las características y antecedentes de los pacientes con TBC MDR sirve, tanto para orientar mejor las acciones de control a reforzar, teniendo en cuenta los puntos que están necesitando más atención (como pueden ser el aumento de la adherencia al tratamiento, reforzamiento de los criterios normativos sobre tratamiento de TBC o fortalecimiento de las acciones de búsqueda y atención de contactos), como también para mensurar la magnitud del aporte de cada uno, o incluso para analizar nuevas y distintas características que puedan tener en particular los casos locales de TBC MDR que no son tan notorias o estudiadas en otros lugares.

Estos factores de riesgo, de adquisición de TBC MDR han sido estudiados y descriptos en la bibliografía e incluyen algunos aspectos de antecedentes personales y de atención como(13, 15, 28-33):

- Tratamiento previo para TBC
- Comorbilidad con HIV
- Contacto de casos de TBC
- Residencia en establecimientos carcelarios
- Migración
- Viajeros Frecuentes
- Condición de refugiado
- Edad menor de 65 años
- Deficiencias en las acciones de programas de TBC.

Se citan también otros factores asociados con manejo deficiente de casos en los servicios de salud y antecedentes de riesgo ligados con los mismos, como ser recibir tratamiento inadecuado, demora en el diagnóstico o pobre adherencia al tratamiento TBC, entre otros, pueden estar asociados con la emergencia de TBC MDR (28, 34, 35).

b. Justificación del estudio

En Argentina se conoce con relativa certeza la magnitud relativa del problema de la TBC MDR en virtud que el país realiza periódicamente encuestas de sensibilidad al tratamiento de la TBC y está integrada al “WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance” de la Organización de Mundial de la Salud (16, 19). Este sistema disponible, permite tener la valoración de la carga de casos con TBC MDR que existen en el país y de cómo se distribuyen estos entre casos nuevos y casos con antecedentes de tratamiento previo.

Adicionalmente se cuenta con información de registro de los casos de TBC y de TBC MDR en virtud de la combinación de dos sistemas efectivos de registro de casos:

- El Sistema Nacional de Vigilancia de TBC, como parte del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS-TBC) (36), y
- El Sistema Nacional de Vigilancia de Laboratorio, también como parte del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS-SIVILA) (37).

Ambos sistemas, complementarios pero independientes, aportan al conocimiento de la cantidad de casos detectados de TBC MDR cada año. El aporte primario de información se obtiene a través de SNVS-SIVILA, en virtud del registro de casos de que se lleva en la Red de Laboratorios Nacional de Diagnóstico de TBC.

Esta red incluye diferentes niveles de laboratorios que se correlacionan con sus capacidades diagnósticas, de modo tal que mientras existe una gran cantidad de laboratorios donde se realizan Baciloscopías, (724 laboratorios informados por la red), hay menos donde se realiza cultivo (123 laboratorios) y pocos laboratorios con capacidad técnica para la realización de Pruebas de Sensibilidad a Drogas (19 laboratorios en el país). A partir de estos laboratorios, se concentra la información sobre los casos que se detectan cada año. Con base en estos informes, se registran alrededor de 110 casos que son detectados y manejados en nuestro país, con una concentración mayor en Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires y Santa Fe, y con menos casos en el resto de las provincias del país.

A pesar de contar con este sistema, la información que se recolecta desde el laboratorio no incluye información importante sobre antecedentes, características clínicas y factores de riesgo de los casos, que no se incluyen en el sistema de registro de laboratorio. Adicionalmente, por su fuente y origen, la información recolectada no incluye datos sobre evaluación de tratamiento ni resultados de los esquemas terapéuticos implementados o sobre la modalidad de tratamiento realizada.

El SNVS-TBC se basa en la información recolectada por los establecimientos de salud del país que detectan y atienden casos de TBC y que conforman la red de establecimientos de atención de la salud del país, principalmente de dependencia pública. Esta red cuenta con más de 10.000 establecimientos de atención, de los cuales aproximadamente 750 han notificado casos de TBC durante el año 2009.

Este sistema considera la notificación de los casos a partir de su detección e incluye la información clave mencionada más arriba que no está incluida en el sistema SNVS-SIVILA, sobre características clínicas, algunos factores de riesgo, antecedentes de tratamiento y, mucho más importante aún, sobre evolución y resultado del tratamiento de los casos, que son tan importantes para evaluar la efectividad en la atención de pacientes con TBC.

De todos modos, por las características de funcionamiento del SNVS-TBC, este no incluye la notificación de todos los casos de TBC MDR y tiene menos cobertura que la notificación por

SIVILA-TBC, aunque ambos sistemas desde 2009 se están complementando de modo de contar con una notificación integrada de los casos que permita conocer de manera completa y adecuada la cantidad y características de los casos de TBC MDR.

En virtud de esta realidad podría decirse que el sistema de información de vigilancia epidemiológica sobre los casos resistentes es incompleto tanto porque el SNVS-SIVILA, aunque con mayor cobertura, no incluye toda la información indispensable para una evaluación apropiada del problema, como porque el sistema de notificación regular de casos (SNVS-TBC) no ha alcanzado aún una cobertura óptima. Todo esto hace que, si bien los sistemas de información sobre TBC están en proceso de adaptación e integración para mejorar la vigilancia de TBC MDR, no se cuenta aún con información completa y adecuada de estos casos.

Por esta falta de desarrollo y adecuación de los sistemas de información, se conoce poco sobre las características y factores de riesgo de los casos en cuanto a características personales, de los lugares donde los casos ocurren o se detectan, ni tampoco sobre la tendencia del problema con el grado de detalle que sería necesario para conocer su evolución.

Tampoco, y fruto de las mismas falencias, se conocen otros aspectos operativos de la TBC MDR como son el nivel de gravedad de los casos, el manejo de los mismos (tratamiento instaurado, internación, etc.), la evaluación de tratamiento, incluyendo el porcentaje que se curan, fracasan, fallecen o abandonan el tratamiento.

La recomendación internacional es fortalecer la vigilancia de la resistencia en general y de la multiresistencia en particular, a partir del fortalecimiento de los mecanismos de vigilancia regular de la TBC y, según la condición de cada país, también a través del desarrollo de encuestas de prevalencia de TBC MDR (25, 38). Esto incluye, al menos dos actividades, que es menester llevar adelante:

- La adaptación y adecuación de los **sistemas de vigilancia epidemiológica (en particular del SNVS-TBC) para la incorporación de la vigilancia rutinaria de la TB MDR**, en su aspecto de evaluación de la carga de enfermedad (magnitud, tendencia y características de los casos), como también en la evaluación de los resultados de tratamiento que se logren con el manejo de casos.
- La **integración de los sistemas vigentes de notificación y vigilancia de la TBC MDR (SNVS-SIVILA y SNVS-TBC)**, con cruce de información para que ambos sistemas en forma complementaria cuenten con los mismos datos y permitan un análisis completo del problema.

Adicionalmente, y según el avance en las dos tareas mencionadas anteriormente, puede ser necesario también continuar la realización de **encuestas de prevalencia de resistencia** que el país realiza de forma periódica y regular desde hace ya más de 30 años. Estos estudios permiten obtener un dato fidedigno de la cantidad de casos existentes según el tipo de resistencia que presente, y sirven como patrón de referencia para el control de los sistemas regulares de vigilancia en cuanto a su calidad y cobertura.

Se pretende que el presente estudio sirva en lo inmediato para mejorar y profundizar el conocimiento de la magnitud del problema de la TBC MDR y de las características de los casos.

En cuanto a las características de los casos, el estudio pretende evaluar la asociación existente entre los diferentes factores en estudio, seleccionados a partir de la mención de la bibliografía sobre factores de riesgo de TBC MDR y de la disponibilidad de información de los casos con que se cuenta, y para cada asociación analizar y establecer medidas de la fuerza de esta asociación.

De este modo, las preguntas a las que pretende aportar respuesta en el presente estudio, al menos parcialmente, son:

- *¿Cuál es la situación de la TBC MDR en Argentina y su distribución en las provincias que componen el país?*
- *¿Cuáles son las características de los casos como factores de riesgo de los mismos?*
- *¿Cuál es el riesgo de desarrollar TBC MDR según la presencia o no de determinados factores de riesgo, principalmente según las características de la atención recibida cuando se tiene TBC Sensible?*

Del mismo modo, se espera que del desarrollo de este estudio se pueda avanzar en un proceso que permita fortalecer el sistema de vigilancia de la TBC en Argentina. Esto, hipotéticamente, será obtenido en virtud que por el estudio se dará una valoración en Argentina a cada uno de los factores de riesgo más importantes en cuanto al desarrollo de TBC MDR, apoyando de este modo la definición de los criterios de recolección de información, análisis y de interpretación de resultados de vigilancia que son en la actualidad asignaturas pendientes.

Contar con un sistema de información más sólido y ordenado, será particularmente importante para orientar y mejorar la asignación de los recursos tanto de medicamentos (Argentina incluye la administración de forma totalmente gratuita de la medicación normatizada para tratamiento de TBC sensible y TBC MDR) como de facilidades diagnósticas y de seguimiento, y también para realizar una evaluación del logro de las acciones de control llevadas adelante, en la medida que permita realizar un seguimiento de los indicadores claves de TBC MDR.

2. OBJETIVOS

El proyecto elaborado para la realización de esta tesis incluyó el siguiente Objetivo General:

- Evaluar las características y los factores de riesgo presentes en los casos de TBC MDR en Argentina para incrementar el conocimiento de este problema de salud pública en el país y mejorar los sistemas de vigilancia epidemiológica y su análisis.

Para el logro del enunciado Objetivo General, se propusieron los siguientes Objetivos Específicos:

- Determinar la magnitud del problema de la TBC MDR en Argentina que han sido identificados en las distintas provincias del país en período de 2005-2009.
- Evaluar las características de los casos de TBC multirresistente en Argentina, incluyendo aspectos de su enfermedad (y forma de diagnóstico), aspectos demográficos, y de atención de la TBC, y comparar con las características de los casos de TBC sensibles.
- Evaluar las características de la atención previa de los pacientes con TBC MDR y el peso de la misma en el riesgo de adquirir TBC MDR en el futuro.
- Establecer un modelo predictivo de riesgo de TBC MDR con la inclusión de los diferentes factores de riesgo identificados

3. METODOLOGIA

a. Tipo de estudio:

En la primera parte del estudio se realiza una **descripción de la magnitud y distribución de los casos de TBC en Argentina**, utilizando para la descripción del problema las cifras absolutas y relativas (tasas) que se presentan en el país y por provincias, como así también la evolución en el tiempo del problema.

Para el estudio de la asociación entre diversos factores de riesgo definidos y la posibilidad de desarrollar la enfermedad, se realizó un estudio de **casos y controles**.

El estudio de casos y controles planteado se basó en datos de fuente secundaria, originados en los registros de notificación y atención dispensada a los pacientes de TBC MDR (casos) y pacientes con TBC sensible (controles) en los últimos años en Argentina.

A partir del estudio, y la aplicación de la metodología de casos y controles, se planteó un **modelo predictivo de TBC MDR** en base a los factores de riesgo incluidos.

b. Población

La población incluida en el estudio está compuesta por los casos notificados de TBC en Argentina entre 2005 y 2009 confirmados por medio de ***laboratorio de bacteriología***, sea esta confirmación realizada tanto por ***cultivo*** como por ***examen directo (baciloscopia)***. De esta población se seleccionaran los casos y los controles.

c. Definición y Selección de Casos y Controles

Los “casos” están conformados por los casos diagnosticados de ***TBC multidrogorresistente (TBC MDR) o TBC extensivamente resistentes (TBC XDR)***, notificados al sistema de registro de TBC (SNVS-TBC), al sistema de registro de laboratorio (SNVS-SIVILA) o a los programas provinciales de TBC entre 2005 y 2009.

Las definiciones de caso en uso para TBC MDR y TBC XDR, y que se utilizaron para la selección, se tomaron de las propuestas por la OMS para estos tipos de casos (24), y que son aceptadas, avaladas y aplicadas por el Programa Nacional de Control de la TBC en Argentina, y son las siguientes:

TBC Multidrogorresistente (TBC MDR):

- Casos de TBC de cualquier localización anatómica con resistencia combinada a rifampicina e isoniazida, confirmada por laboratorio.

TBC Extensivamente resistente (TBC XDR):

- Casos de TBC de cualquier localización anatómica con resistencia combinada a rifampicina e isoniazida, a una fluoroquinolona y a por lo menos uno de 3 medicamentos inyectables (kanamicina, amikacina o capreomicina), confirmada por laboratorio.

Los “controles” seleccionados, correspondieron a casos de TBC confirmada que sean sensibles a los medicamentos de primera línea, sin resistencia demostrada.

Para la selección de controles se tomó una definición operativa, basada en los siguientes criterios:

TBC Sensible a drogas de primera línea:

- Caso de TBC de cualquier localización anatómica confirmado bacteriológicamente (por cultivo o por examen directo) que hayan tenido un “tratamiento exitoso” (curados o

completado el tratamiento) al cabo de un tratamiento completo con medicamentos de primera línea sin cambio de categoría de enfermedad durante el mismo.

Los “controles”, se seleccionaron de la lista de casos de TBC sensibles, según la definición operativa adoptada, que se identificaron en el país en el mismo período utilizado para la selección de los casos (2005-2009).

La selección de controles con base en este criterio operativo, incluyó pacientes que tengan test de sensibilidad realizado con resultado negativo o pacientes que, aunque no tengan el test realizado, no hayan tenido criterios clínicos o de sospecha de resistencia.

La decisión de utilizar un criterio operativo para los controles en lugar de seleccionar como fuentes de controles los casos de TBC sensibles con prueba de sensibilidad negativa (es decir con sensibilidad demostrada en laboratorio a las drogas), se basó en que las Normas de Solicitud de Cultivo y Prueba de Sensibilidad a drogas, que establecen una serie de criterios de sospecha y riesgo para TBC MDR preseleccionan los casos a los que se realiza este estudio dificultando de esta manera la evaluación de factores de riesgo de importancia en el estudio. Otro aspecto de importancia para el establecimiento de este criterio operativo, es el referido a las diferencias de acceso que existen en las provincias del país para el cultivo y la prueba de sensibilidad. En la sección “Discusión” del presente trabajo se plantean más consideraciones sobre el uso de este criterio.

d. Tamaño de la muestra y selección

En cuanto a los casos de TBC MDR, se incluyeron en el estudio la totalidad de los casos de TBC MDR registrados entre 2005 y 2009, de las provincias seleccionadas, con los que se contaba con información al momento del procesamiento de la información y del análisis de la misma.

En cuanto a las provincias seleccionadas, las incluidas fueron:

- Buenos Aires
- Ciudad de Buenos Aires
- Jujuy
- Salta
- Santa Fe
- Tucumán

Para la selección de provincias se utilizó el criterio de incluir las que concentraran la mayor cantidad de los casos de TBC MDR y TBC XDR, hasta alcanzar el 90% de todos los casos detectados en el período de estudio (2005-2009).

En la tabla a continuación se presenta, según la información disponible, la cantidad de casos de TBC MDR y TBC XDR, por provincias que se identificaron entre 2005 y 2009 por la red nacional de laboratorios de diagnóstico de TBC.

Tabla 1
Casos de TBC MDR o XDR detectados por la red de laboratorios de TBC
Argentina por provincias, 2005-2009.

PROVINCIA	TOTAL	
	No	%
Buenos Aires	280	44,3
Ciudad de Buenos Aires	120	19,0
Catamarca	1	0,2
Córdoba	10	1,6
Chaco	9	1,4
Chubut	3	0,4
Corrientes	4	0,6
Entre Ríos	9	1,4
Formosa	3	0,4
Jujuy	16	2,6
La Pampa	0	0,0
La Rioja	0	0,0
Mendoza	4	0,6
Misiones	1	0,2
Neuquén	0	0,0
Río Negro	3	0,4
Salta	36	5,7
Santa Fe	105	16,6
Santiago del Estero	1	0,2
San Juan	6	1,0
San Luis	0	0,0
Santa Cruz	0	0,0
Tierra del Fuego	1	0,2
Tucumán	21	3,4
TOTAL	633	

(1) % sobre el total de casos

Nota: la tabla incluye los casos sin información de provincia, redistribuidos según el porcentaje de casos que aporta cada provincia

De la tabla se puede observar que existen 6 provincias que concentran más del 90,0% de los casos de TBC MDR que se detectaron en el país (579 casos, el 91,5% de todos los casos detectados en el período) y que conforman el grupo de provincias elegidas para el estudio de casos y controles de este trabajo.

En función de la cantidad de casos de TBC, se seleccionó una muestra de controles cumpliendo con la definición de control adoptada. Se estableció la pauta de incluir dos controles por caso, para mejorar la detección de diferencias entre casos y controles (OR detectable) cuando se duplica el número de controles por cada caso (39, 40).

Del mismo modo, y como valoración de la capacidad de detección de diferencia entre casos y controles que tendría la cantidad de casos disponible y la selección de controles que se realice, se realizó el cálculo de la diferencia mínima entre casos y controles (OR mínimo) que es posible detectar, con poder suficiente (80%) y confianza aceptable (95%), con la cantidad de casos con que se cuenta (370 casos aproximadamente de los 579 incluidos en la base de datos, considerando potenciales pérdidas de casos en función de falta de información y otros problemas).

En la tabla siguiente (tabla 2) se muestra el resultado de este análisis, tomando en cuenta como variable o factor de riesgo la comorbilidad con VIH que cuenta con un porcentaje aproximado entre casos sensibles (controles en el estudio) de 6% para el período considerado, y estableciendo una potencia de 80% y una confianza de 95%. Según se ve en la tabla el OR

mínimo detectable será de 2,0 con 367 casos si se consideran 2 controles por caso, lo cual es una diferencia mínima detectable bastante apropiada, ya que muchos de los factores de riesgo incluidos en el análisis muestran, según la bibliografía, diferencias más importantes que esta.

Tabla 2: Odds Ratio detectables según la cantidad de casos y controles incluidos en el estudio con prevalencia de VIH de 6% en controles, potencia de 80% y confianza de 95%.

OR detectable	Relación 1:2 caso-control	
	casos necesarios	controles necesarios
1,9	434	868
2,0	367	734
2,1	316	632

Nota: software utilizado para el cálculo: STATCALC de Epi Info y EpiDat 3.1

En función de la tabla mostrada y la ganancia que se obtiene en el OR detectable con confiabilidad y poder suficiente, se estableció una cantidad propuesta para el estudio de aproximadamente 367 casos y 734 controles.

Para la selección específica de los casos se confeccionó una base de datos con todos los casos notificados de las provincias seleccionadas, para los años incluidos, a partir de lo cual se trabajó para completar la información de las variables propuestas en el análisis (ver más adelante). A partir de esta depuración, de los 579 casos registrados de las 6 provincias entre 2005 y 2009, se pudo obtener información de 370 casos. Adicionalmente un caso más fue eliminado por que presentaba inconsistencias en la información, quedando una base de datos de casos de 369 (figura 7).

La selección de controles se realizó por **muestreo aleatorio estratificado** por año (los casos y controles fueron pareados por año de notificación). Para la selección de controles, se elaboró una base de datos única con todos los casos de TBC de las 6 provincias seleccionadas, en el período 2005-2009 y que cumplieran la definición de control adoptada. La base de datos confeccionada con los casos de TBC curados o con tratamiento completado, de las 6 provincias seleccionadas, tenía un total de 10.826 casos para los 5 años incluidos, de donde se tomaron por muestreo aleatorio estratificado por año de notificación, 778 controles.

Los controles fueron seleccionados con el uso del programa de computación EpiDat 3.1, donde inicialmente se seleccionó una cantidad de 778 controles.

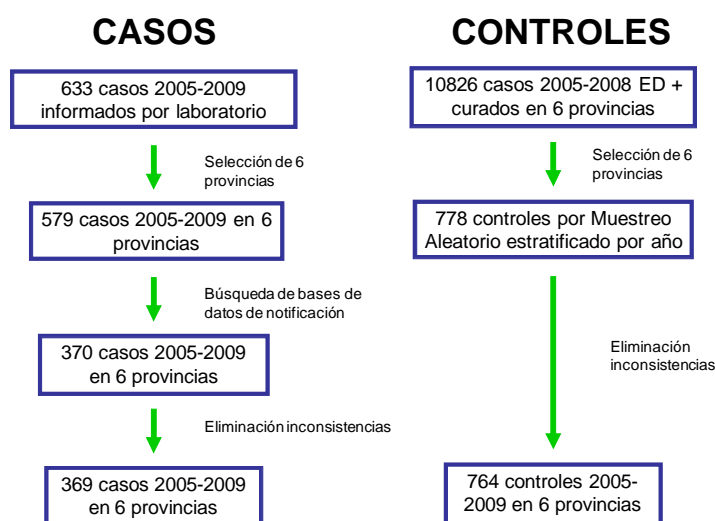
De esta selección inicial de controles se realizó una revisión de todos para eliminar los que tuvieran mención directa o información sospechosa que pudieran tratarse de casos con resistencia o con esquemas de categorías de tratamiento diferentes a los de TBC sensible, llegándose a una cantidad final de 764 controles (se eliminaron 14 controles considerados inconsistentes o sospechosos de TBC MDR)

De este modo, con la aplicación de los procedimientos mencionados de selección de casos y de controles, se incluyeron en el estudio 369 casos (todos los disponibles para los que se contaba con información) y 764 controles (seleccionados aleatoriamente).

En la figura 7 se muestra esquemáticamente el proceso de selección de casos y de controles que se llevó adelante.

Figura 7

Esquema del proceso de depuración y selección de casos y controles llevado adelante. TBC MDR. Argentina. 2005-2009



e. Variables en estudio, información a recoger e instrumentos para la recolección

La información que se propuso recoger incluyó las siguientes “secciones de datos”: *identificación, socio-demográficos, residencia, lugar de atención, características de la enfermedad, tratamiento recibido, antecedentes de tratamientos previos y resultado del tratamiento.*

Para cada una de las secciones de datos establecidos, se propuso el siguiente detalle de información a recoger:

- **Datos de identificación:** Información básica de identificación del caso (Apellido y nombre y No. de Documento Nacional de Identidad - DNI)
- **Datos socio-demográficos:**
 1. Edad,
 2. Sexo,
 3. Migración,
 4. Ocupación,
 5. Nivel de educación,
 6. Alojamiento en cárceles
- **Datos de residencia:**
 1. Localidad,
 2. Departamento,
 3. Provincia,
- **Datos de lugar de atención:**
 1. Institución de notificación,
 2. Localidad de la institución,
 3. Departamento de la institución,
 4. Provincia de la institución

- **Datos de características de la enfermedad:**
 1. Localización anatómica de la enfermedad,
 2. Bacteriología,
 3. Prueba de sensibilidad (tipo de resistencia y drogas a la que es resistente),
 4. VIH-SIDA,
 5. Diabetes
 6. Otras enfermedades concomitantes.

- **Antecedentes de tratamientos previos:**
 1. Clasificación del caso (condición de caso nuevo o no)
 2. Características del servicio de salud donde realizó tratamiento previo tales como modalidad predominante de atención, porcentaje de abandono, éxito y fallecidos (como resultado de tratamiento).

Se elaboró un formulario para recolectar la totalidad de la información propuesta, tanto para casos como para controles, y la información se recolectó inicialmente, a partir de los sistemas de registro de notificación de casos de TBC tanto sensible, como de TBC MDR (que se recolecta principalmente a partir de información de laboratorio y se complementa con información del sistema de registro de notificación). En el anexo 1 se presenta la ficha propuesta para relevamiento de la información.

Con base en la información existente en los registros, muchos puntos incluidos para la recolección de información no estaban disponibles, por lo cual se propuso cubrir el déficit de información, mediante consulta con los servicios de salud donde se atienden o atendieron los pacientes, y eventualmente solicitar la revisión de historias clínicas para obtener los datos faltantes.

En la práctica, en virtud del tiempo disponible para la realización del estudio, la revisión de Historias Clínicas y recuperación adicional de información se vio extraordinariamente limitada, con lo que se decidió descartar los puntos de información propuestos para el análisis para los que no se contará con información a partir de los sistemas de registro y, eventualmente, dejar para una siguiente etapa de estudio la inclusión de los mismos.

De este modo, con base en la información disponible y las decisiones tomadas, las secciones de información de la propuesta original que finalmente se incluyeron en el estudio se presentan en la tabla 3, a continuación, en forma comparativa

Tabla 3
Propuesta original de recolección de información
e información que se incluyó en el estudio.

Información propuesta a analizar	Información obtenida
Datos de identificación: Información básica de identificación del caso (Apellido y nombre y No. de DNI)	Datos de identificación: Información básica de identificación del caso (Apellido y nombre y No. de DNI)
Datos socio-demográficos: <ul style="list-style-type: none"> • Edad, • Sexo, • Migración, • Ocupación, • Nivel de educación, • Alojamiento en cárceles 	Datos socio-demográficos: <ul style="list-style-type: none"> • Edad, • Sexo, • Alojamiento en cárceles

Información propuesta a analizar	Información obtenida
Datos de residencia: <ul style="list-style-type: none"> • Localidad, • Departamento, • Provincia, 	Datos de residencia: <ul style="list-style-type: none"> • Localidad, • Departamento, • Provincia,
Datos de lugar de atención: <ul style="list-style-type: none"> • Institución de notificación, • Localidad de la institución, • Departamento de la institución, • Provincia de la institución 	Datos de lugar de atención: <ul style="list-style-type: none"> • Institución de notificación, • Localidad de la institución, • Departamento de la institución, • Provincia de la institución
Datos de características de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> • Localización anatómica de la enfermedad, • Bacteriología, • Prueba de sensibilidad (tipo de resistencia y drogas a la que es resistente), • VIH-SIDA, • Diabetes y otras enfermedades concomitantes. 	Datos de características de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> • Localización anatómica de la enfermedad, • Bacteriología, • Prueba de sensibilidad (tipo de resistencia y drogas a la que es resistente), • VIH-SIDA (parcialmente)
Antecedentes de tratamiento previos: <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación del caso (condición de caso nuevo o no) • Características del servicio de salud donde realizó tratamiento previo (si tiene tratamiento previo) tales como modalidad predominante de atención, promedio de abandono, éxito y fallecidos (como resultado de tratamiento). 	Antecedentes de tratamiento previos: <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación del caso (condición de caso nuevo o no) • Características del servicio de salud donde realizó tratamiento previo (si tiene tratamiento previo) tales como modalidad predominante de atención, promedio de abandono, éxito y fallecidos (como resultado de tratamiento).

f. Procedimientos para la recolección de datos

El procedimiento general para la obtención de la información siguió los siguientes pasos:

- Coordinación para la obtención de base de datos de casos de TBC MDR en la red de laboratorios nacional (SNVS-SIVILA), el sistema nacional de información de TBC (SNVS-TBC) y los programas provinciales de control de TBC del período 2005-2009.
- Revisión de las bases de datos de laboratorio y de los programas provinciales como también de la base de datos del sistema nacional de información de TBC para evaluación de de la información de TB MDR y para identificación de la existencia de toda la información requerida.
- Cruce de las bases de datos de laboratorios, programas provinciales y sistema nacional de información, para la identificación de notificaciones comunes y para complementar la información, de modo de obtener la mayor cantidad de datos de cada caso. El procedimiento, diferencial para casos y para controles se detalla a continuación.
- Casos: TBC MDR:

- a. Solicitud de las bases de datos de casos de TBC MDR en la red de laboratorios del país (SNVS-SIVILA), que cuenta con todos los pacientes identificados por este problema, pero con relativamente escasa información sobre las características del caso y otra que se pretende analizar en el presente estudio.
 - b. Cruce de la base de datos de casos de TBC MDR (SNVS-SIVILA) con la base de datos de casos de TBC notificados a nivel nacional (SNVS-TBC) que se lleva adelante en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", para identificar los casos y adicionar más información de cada caso encontrado. El cruce de ambas bases de datos, se realizó el **método de relacionamiento determinístico** de ambas bases y la identificación de pares.
 - c. Sobre los casos que estaban notificados en SNVS-SIVILA pero que no se encontraron en la base de datos de casos notificados (SNVS-TBC) o que les faltara información, se eliminaron, a pesar que la expectativa era recuperar la información desde los registros hospitalarios (tarjeta de tratamiento o Historia Clínica).
- Controles: casos de TBC Sensible:
 - d. Los controles se seleccionaron desde las bases de datos de TBC nacionales correspondientes a los años 2005-2009 (SNVS-TBC), como ya fue mencionado. La selección se hizo emparejando por año de la notificación con los casos.
 - e. Sobre los controles que les faltaba información, se propuso realizar también una búsqueda de información de registros de los establecimientos de salud (tarjeta de tratamiento o Historia Clínica) para complementar la información disponible, pero esta no se pudo realizar en la medida que fue deseable.
- Búsqueda de antecedentes de tratamiento de cada paciente y, para los casos con antecedentes de tratamiento previo, aplicación de un método de búsqueda e identificación de pares para el reconocimiento del establecimiento donde los pacientes se atendieron con anterioridad, con el fin de caracterizar los mismos.
- f. Cruce de la información de TBC MDR con tratamiento previo, con las bases de datos de TBC nacionales para buscar los antecedentes de tratamiento de los casos de TBC e identificar dónde y en qué momento el paciente realizó tratamiento previo de la TBC.

El cruce de información para la búsqueda de los casos con tratamiento previo se realizó por el método de "**linkage probabilístico**" mediante la aplicación del software ReLink 3, desarrollado por los doctores Kenneth Rochel de Camargo Jr. y Claudia Medina Coeli, complementado posteriormente con la revisión de los pares encontrados.

En el anexo 2 se brinda información detallada sobre el procedimiento utilizado para la identificación de pares, que posibilitó la búsqueda posterior de valores sobre las características del establecimiento de tratamiento previo.
 - g. Los casos y controles con tratamiento previo de TBC incluidos en el estudio fueron buscados con el fin de identificar momento y lugar del tratamiento previo, mediante el método ya descrito, en las bases de datos nacionales (SNVS-TBC) en el período 1995-2008.

- h. Encontrado el caso en su anterior atención, se identificó el servicio donde se realizó el tratamiento del paciente y se calcularon los valores de resultado de tratamiento (porcentajes de éxito, abandono, fallecidos y sin información) que tenía en servicio en el momento en que el paciente realizó el tratamiento previo.
- i. Para los casos en que se lograra obtener la información sobre el tratamiento anterior del paciente pero no existiera para ese establecimiento, información sobre los valores de resultado de tratamiento que el servicio tenía en el momento que realizó el tratamiento previo, se utilizó la información de estos valores del servicio del año más cercano al buscado.

También, considerando el criterio de búsqueda activa de información de registro a partir de historias clínicas y otras fuentes secundarias más directas, se planteó la búsqueda de información complementaria en los establecimientos de atención de la última notificación del paciente y de este modo completar la base de datos, pero esto se realizó en forma limitada y para algunos establecimientos, con lo cual no se recuperó a partir de registros de atención del paciente información para completar la existente de los casos y controles incluidos.

g. Ingreso de datos

La información se cargó en una base de datos especialmente diseñada en EpiInfo para su procesamiento posterior con el software estadístico SPSS (PASW SPSS Statistics 18.0.0).

La base de datos incluye información de todas las variables incluidas en el estudio según los procedimientos y criterios mencionados. La base de datos, una vez completado el estudio e informados los resultados, se pondrá a disposición de los responsables del control de la TBC del país, de la Red de Laboratorios de TBC y del Sistema Nacional de Notificación de Casos de TBC para su utilización en caso que sea necesario para el registro y análisis de datos.

La información fue cargada y depurada directamente por parte del responsable del estudio, para garantizar calidad de la actividad de carga de los datos.

h. Indicadores propuestos

En el estudio, el resultado de salud valorado es tener o no TBC MDR (variable dependiente).

Algunos indicadores propuestos son de **descripción o identificación**, tales como nombre y apellido, datos de residencia (provincia, departamento, localidad de residencia), datos del establecimiento de atención (Nombre del establecimiento, localidad, departamento y provincia del establecimiento). Estos indicadores se utilizaron en la descripción del problema de la TBC MDR, preservando en todos los casos la privacidad de la información de identificación tanto de casos y controles como de establecimientos.

Los factores que fueron incluidos en el análisis como factor de riesgo de la enfermedad también fueron citados y explicados en la sección e. **Variables en estudio, información que se recogerá e instrumentos para la recolección**, al igual que las variables solo descriptivas y de identificación mencionados en el párrafo anterior.

A continuación se caracteriza en la tabla 4, cada una de las variables predictoras que se incluyó, indicando de qué tipo de variable se trata y los posibles valores que pueden tomar.

Tabla 4

Lista de variables incluidas en la recolección y el análisis, tipo de variable que se trata y los valores que pueden tomar.

No.	Variable predictoras	Tipo de variable	Valores posibles
1	Provincia de residencia	Categórica	Buenos Aires Ciudad de Buenos Aires Jujuy Salta Santa Fe Tucumán
2	Edad	Continua	Número de años al momento de la notificación
3	Sexo	Categórica	Masculino Femenino
4	Localización de la enfermedad	Categórica	Pulmonar Extrapulmonar Mixta (Pulmonar y Extrapulmonar)
5	VIH	Categórica	Positivo Negativo
6	Alojamiento Carcelario	Categórica	Si No
10	Antecedentes de tratamiento	Categórica	Nuevo Recaída Abandono Fracaso Retratamiento Crónico
12	Porcentaje de éxito de tratamiento en pacientes con TBC en el establecimiento de atención del último tratamiento previo, en el año de ese tratamiento	Continua	% de casos que tuvieron éxito (curados o tratamiento terminado)

De las variables referidas a las características del establecimiento de tratamiento previo de los pacientes se obtuvo información también para el porcentaje de casos de abandono, porcentaje de casos fallecidos y porcentaje de casos sin información sobre el resultado del tratamiento, pero sólo se incluyó en el análisis la variable número 11 de la tabla: Porcentaje de éxito en el tratamiento de la TBC del establecimiento de tratamiento previo.

i. Análisis de datos

1. Análisis Exploratorio y descriptivo:

Se incluyó un análisis tanto de la magnitud como de las características de los casos de TBC MDR en el país donde se comparó la situación entre las provincias, y más específicamente entre los casos de Buenos Aires y Ciudad de Buenos Aires y las provincias de Santa Fe y de la Región del Noroeste Argentina (Salta, Jujuy y Tucumán, principalmente).

También se incluyó la descripción de la evolución en el tiempo del problema, a partir de los resultados de las encuestas y del registro de los casos.

2. Valoración de factores de riesgo:

El análisis de los factores de riesgo de TBC MDR, se realizó mediante el contraste de las frecuencias con que se dan las exposiciones en el grupo de casos y de controles, y calculando el Odds Ratio de exposición entre ambos grupos con sus intervalos de confianza de 95%. La significancia estadística de las diferencias entre proporciones se evaluó por la Prueba Chi-cuadrado de asociación, con nivel de significancia de 5%. Inicialmente se realizó este contraste entre casos y controles en forma bivariada, con el fin de identificar las variables para las que existía asociación significativa.

Adicionalmente, se realizó un análisis multivariado mediante el modelo de Regresión Logística, incluyendo en el modelo ajustado todas las variables propuestas para el modelo explicativo que hayan contado con información que se considere confiable y que hayan tenido asociación significativa, según los resultados obtenidos en el análisis bivariado. El modelo de regresión logística tiene la propiedad de ajustar para los múltiples predictores propuestos, lo que permite utilizarlos de manera combinada y evaluar que se conserve la asociación y su significancia al ajustar por el conjunto de variables en juego.

En este modelo, la variable dependiente se definió, como ya fue mencionado, como "PRESENCIA DE TBC MDR", mientras que las variables predictoras propuestas son las que se han incluido en la tabla 4 de la sección 3.h.

El modelo de análisis de la regresión logística se realizó utilizando el método STEPWISE, introduciendo las variables al modelo una a una, manteniendo las que muestren asociación significativa ($p < 0.05$) o que sean consideradas imprescindibles por su significado biológico para el modelo explicativo.

Las variables continuas propuestas se presentaron categorizadas, a fin de mejorar el sentido predictivo del modelo o de facilitar la interpretación de los valores de asociación medido a través del OR. Se realizó esto en el caso de la edad y del porcentaje de éxito del establecimiento de tratamiento anterior.

La edad se categorizó en dos:

- Mayor o igual a 50 años, y
- Menor de 50 años.

Esta categorización se realizó considerando que la distribución de edades en ambos grupos no es homogénea, lo cual hace que según el límite de edad que se tome los OR varían considerablemente. Este límite de edad, aunque arbitrario, considero que establece una adecuada división respecto del posible riesgo al límite de la edad de adulto productivo y deja una cantidad adecuada de pacientes en ambos grupos, lo que da mayor solidez a la comparación de los riesgos en cada grupo.

El porcentaje de éxito se categorizó teniendo en cuenta parcialmente la propuesta por la OMS en cuanto a control de la TBC para los Objetivos de Desarrollo del Milenio para definir la efectividad de los programas de control de TBC a través de la implementación de la estrategia de Tratamiento Directamente Observado (TDO) (41) y las recomendaciones del mismo organismo en cuanto a la atención y tratamiento de pacientes con TBC que apuntan a lograr un control efectivo del problema en la comunidad (42). Las categorías en que se dividió el porcentaje de éxito del tratamiento en los establecimientos de tratamiento previo fueron tres:

- Establecimiento con menos de 50% de éxito (establecimiento con muy baja efectividad en el tratamiento de casos),
- Establecimiento con entre 50 y menos de 85% de éxito en el tratamiento de casos (establecimiento con baja efectividad en el tratamiento de casos), y
- Establecimiento con 85% y más de éxito en el tratamiento de casos (establecimiento con buena efectividad en el tratamiento de casos)

El software utilizado para el desarrollo del procesamiento mediante el modelo de regresión logística fue el PASW SPSS Statistics Versión 18.0.0.

j. Lineamientos generales del desarrollo del estudio

A modo de resumen se presenta, en líneas generales, las actividades desarrolladas para completar el presente estudio, más las propuestas para completarlo con posterioridad a la defensa del mismo:

- a. Elaborar el protocolo de investigación que define, enmarca y establece los criterios y líneas de acción del presente estudio.
- b. Revisar con los orientadores, el protocolo y realizar los ajustes del mismo, para iniciar el proceso de recolección y revisión de la información disponible e identificación de las posibles fuentes de información
- c. Coordinación y presentación del estudio y de su respectivo protocolo a referentes provinciales, de laboratorio y autoridades del programa nacional de control de la TBC.
- d. Recolección de información sobre casos identificados en el período de estudio, mediante la obtención de las bases de datos de cada uno de los sectores involucrados en la recolección de datos y que ya fueron definidos con anterioridad.
- e. Revisión de la información de las bases de datos e integración de las mismas, para el logro de una base única de datos con los casos y los controles
- f. Contacto y coordinación con diferentes referentes provinciales y de servicios de salud y de laboratorios de TBC para recopilar toda la información posible faltante sobre los casos y los controles
- g. Búsqueda, en los establecimientos de salud involucrados, de la información adicional que sea necesario para el análisis completo
- h. Recepción, verificación, validación, grabación y procesamiento de la información
- i. Análisis y discusión
- j. Elaboración de informe.

Como se mencionó en varias oportunidades, el punto g (Búsqueda, en los establecimientos de salud involucrados, de la información adicional que sea necesario para el análisis completo) se realizó de manera parcial por las dificultades de tiempo para la realización de esta actividad.

k. Aspectos éticos

El estudio se realizó con los resguardos éticos que se requieren para este tipo de estudio que, cabe mencionar, tiene bajo nivel de riesgo para los pacientes y para el personal interviniente dado que no incluye tratamientos, intervenciones de diagnóstico y otras maniobras con riesgo físico y/o orgánico para los pacientes o el personal.

Los principales aspectos previstos en cuanto a resguardo ético de este estudio es la confidencialidad de la información, la cual estuvo asegurada en todo momento, tanto para los servicios de salud (respecto de la identificación de los mismos como de los informantes dentro de ellos) y para los pacientes y sus familiares. Esto implica que los resultados se muestran en datos agrupados de tal forma que es imposible la identificación de pacientes y servicios.

Se prevé, de todas formas, que los resultados de la recolección de la información sean brindados a las mismas autoridades jurisdiccionales de control de la TBC, una vez terminado y presentado el estudio, para que puedan ser de utilidad en la programación y revisión del funcionamiento del programa

de control de la TBC, en particular respecto de la posibilidad de mejorar la atención y manejo de los casos de TBC MDR.

4. RESULTADOS

a. Magnitud y distribución de la TBC MDR en Argentina

Argentina cuenta con dos vías de obtención de información sobre magnitud y características de la TBC MDR, tal como se mencionó en la introducción. Ambos sistemas dan información diferente y complementaria sobre el problema.

Según la notificación basada en información de los sistemas de registro, principalmente laboratorio (SNVS-SIVILA), en Argentina anualmente se notifica (detectan) un promedio aproximado de 110 casos nuevos de Tuberculosis Multirresistente por año. Adicionalmente a estos, también se detectan un promedio de 15 a 20 casos adicionales más que tienen antecedentes de tratamiento previo, ya en su condición de TBC MDR.

En la tabla 5 se muestra la distribución de los casos detectados (informados por la red de laboratorios) según el lugar de residencia del paciente (provincia de residencia) considerando el promedio de los años 2005-2009.

Tabla 5
Casos nuevos de TBC todas las formas y nuevos de TBC MDR por provincias.
Número, Tasa y Porcentaje. Argentina por provincias. Promedio 2005-2009

PROVINCIA	TOTAL DE CASOS		CASOS TBC MDR			
	No. (1)	TASA (2)	No. (1)	TASA (2)	% sobre TBC notificados	% sobre total TBC MDR
C. de Buenos Aires	1178	38,9	18	0,59	1,53	15,8
Buenos Aires	4662	31,4	45	0,30	0,96	39,3
Catamarca	44	11,7	1	0,27	2,26	0,9
Chaco	453	43,6	2	0,22	0,50	2,0
Chubut	119	26,2	1	0,17	0,63	0,7
Córdoba	356	10,8	2	0,05	0,49	1,5
Corrientes	353	35,3	1	0,10	0,28	0,9
Entre Ríos	254	20,6	2	0,16	0,79	1,8
Formosa	222	41,9	1	0,19	0,45	0,9
Jujuy	454	68,1	4	0,56	0,83	3,3
La Pampa	49	14,8	0	0,00	0,00	0,0
La Rioja	22	6,5	0	0,00	0,00	0,0
Mendoza	190	11,2	1	0,04	0,39	0,7
Misiones	217	20,6	1	0,09	0,46	0,9
Neuquén	61	11,4	0	0,00	0,00	0,0
Río Negro	121	20,3	1	0,13	0,62	0,7
Salta	851	71,3	7	0,61	0,85	6,4
San Juan	91	13,3	1	0,18	1,38	1,1
San Luis	66	15,6	0	0,00	0,00	0,0
Santa Cruz	80	36,3	0	0,00	0,00	0,0
Santa Fe	565	17,6	21	0,64	3,63	18,0

PROVINCIA	TOTAL DE CASOS		CASOS TBC MDR			
	No. (1)	TASA (2)	No. (1)	TASA (2)	% sobre TBC notificados	% sobre total TBC MDR
Sgo. del Estero	188	22,1	1	0,12	0,53	0,9
Tierra del Fuego	18	14,7	0	0,00	0,00	0,0
Tucumán	238	16,4	5	0,36	2,20	4,6
TOTAL	10861	27,7	114	0,29	1,05	100,0

Fuente: Casos de TBC Totales: Sistema Nacional de Notificación de casos de TBC. INER "Emilio Coni" (SNVS-TBC) – ANLIS "Carlos G. Malbrán". Casos de TBC MDR: Servicio Micobacterias. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (SNVS_SIVILA). ANLIS "Carlos G. Malbrán", Sistema Nacional de Notificación de casos de TBC. INER "Emilio Coni" (SNVS-TBC) – ANLIS "Carlos G. Malbrán", Programas Provinciales de Control de la TBC. Argentina

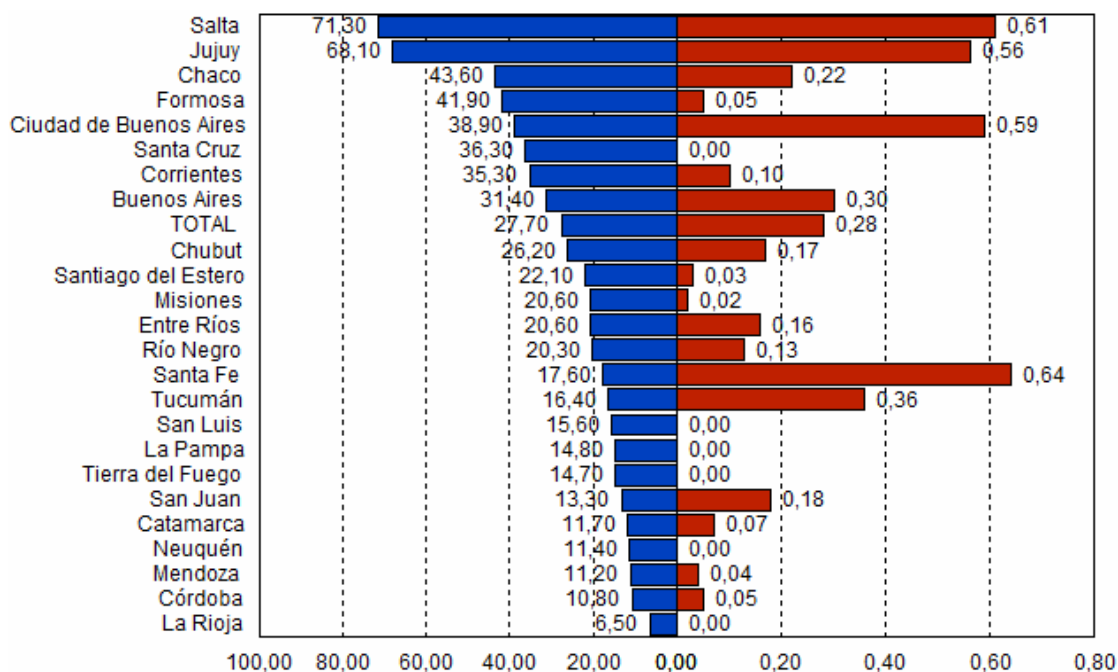
- (1) No. de casos promedio de los 5 años
(2) Tasas por 100.000 habitantes

Como se puede observar, desde el punto de vista de la magnitud relativa del problema de TBC, la tasa de notificación más elevada de TBC en Argentina se observa en la provincia de Salta con un valor para el promedio de los 5 años de 71,3 casos por cada 100.000 habitantes, y le sigue Jujuy con 68,1 casos por 100.000. Por el contrario, las provincias con valores más bajos de notificación para el promedio de los años incluidos, fueron La Rioja (6,5 por 100.000 habitantes), Córdoba (10,8) y Mendoza (11,2) (Tabla 5 y Figura 8).

En cambio, en cuanto a la notificación de casos de TBC MDR, se observa que el valor de tasa más alto para el promedio de los 5 años se dio en la provincia de Santa Fe, donde alcanzó un valor de 0,64 casos por cada 100.000 habitantes, seguido de Salta (0,61), Ciudad de Buenos Aires (0,59) y Jujuy (0,56).

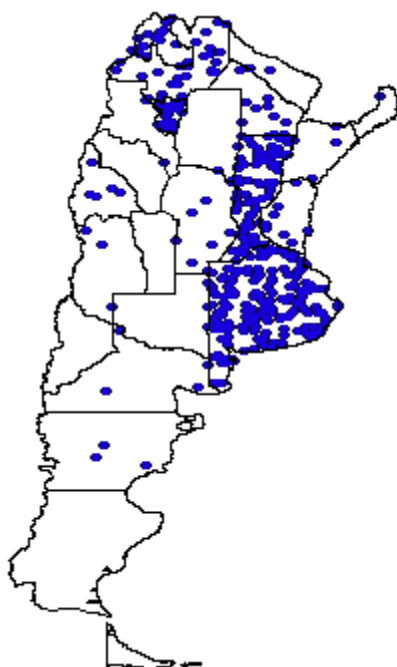
Figura 8

Notificación de casos de TBC (a la mano izquierda) y de TBC MDR (a la mano derecha). Argentina por provincias. Tasas por 100000 hab. 2005-2008



Fuente: Casos de TBC Totales: Sistema Nacional de Notificación de casos de TBC. INER "Emilio Coni" – ANLIS "Carlos G. Malbrán". Casos de TBC MDR: Servicio Micobacterias. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Carlos G. Malbrán", Sistema Nacional de Notificación de casos de TBC. INER "Emilio Coni" – ANLIS "Carlos G. Malbrán", Programas Provinciales de Control de la TBC. Argentina

Figura 9
Casos de TBC MDR en Argentina.
2005-2009 por provincias



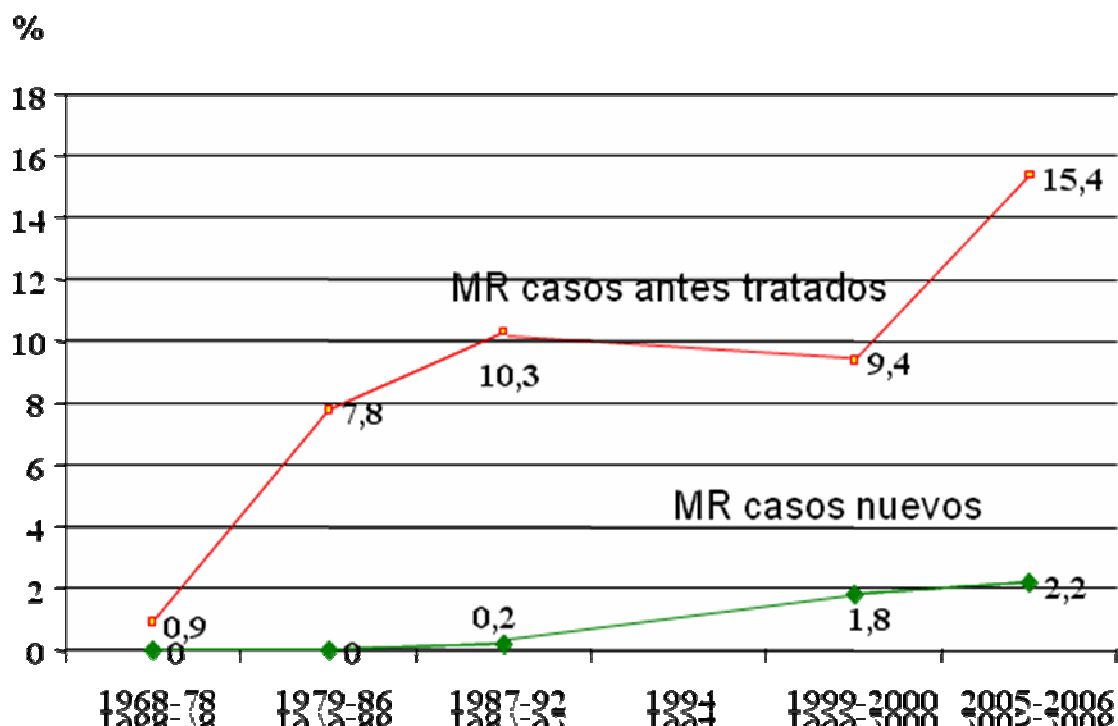
Fuente: Servicio Micobacterias. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Carlos G. Malbrán", Sistema Nacional de Notificación de casos de TBC. INER "Emilio Coni" – ANLIS "Carlos G. Malbrán", Programas Provinciales de Control de la TBC. Argentina

También se puede observar de la figura y la tabla que hasta 2009, existían aún 6 provincias que no habían notificado casos de TBC MDR: La Pampa, La Rioja, Neuquén, San Luis, Santa Cruz y Tierra del Fuego. Todas las demás jurisdicciones del país, presentaron al menos un caso en los 5 años.

La mayor concentración de casos se observa en la provincia de **Buenos Aires** que concentra el 39,3% de todos los casos registrados de TBC MDR en los 5 años en el país. Siguen en orden de importancia las provincias de **Santa Fe** (18,0%), **Ciudad de Buenos Aires** (15,8%), **Salta** (6,4%), **Tucumán** (4,6%) y **Jujuy** (3,3%). Entre las 6 provincias concentran el 87,3% de los casos de TBC MDR que se dieron en el país en los 5 años. En la Figura 9 se puede observar la representación de la distribución de casos en cada provincia.

En cuanto a la evolución del problema de la TBC MDR en Argentina, se puede observar, principalmente a partir de la información de las encuestas de prevalencia realizadas en el país, que el problema ha ido evolucionando al aumento desde que se inició el proceso de realización de estas encuestas, en 1967-68 (Figura 10).

Figura 10
Tendencia de la prevalencia porcentual de TBC MDR.
Argentina, casos previamente tratados y casos nuevos. 1968-2006



Fuente: Servicio Micobacterias. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Carlos G. Malbrán". Argentina

Es destacable que en el año 1994, se observó una prevalencia inusualmente elevada de TBC MDR, en virtud que la encuesta coincidió con un brote de TBC MDR entre pacientes con VIH SIDA, ocurridos en el principal hospital de manejo de casos existente en el país, lo cual afectó en gran medida los valores obtenidos. Por esta razón y para conservar la regularidad de la tendencia, no se incluye en el gráfico los valores de prevalencia de 1994.

Más allá del valor atípico en 1994, el aumento en la prevalencia de TBC MDR ha sido sostenido tanto en casos nuevos como en los casos con tratamiento previo, como se puede ver en la figura.

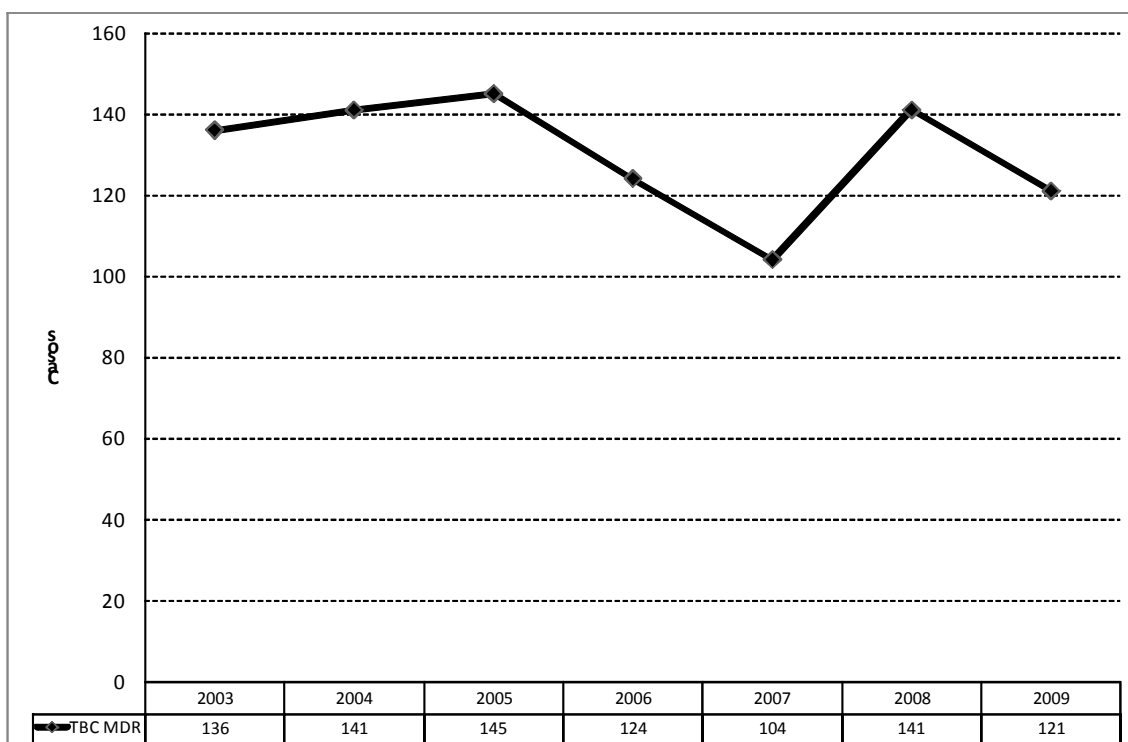
El aumento es más notorio en los casos previamente tratados por TBC que entre los casos nuevos. En el primero de los grupos, la evolución fue desde el 0,9% en 1967-68 a 15,4% en el estudio realizado en 2005-06, lo que significa un aumento de 16 veces el valor inicial.

Entre los casos sin antecedentes de tratamiento anterior, el valor fue de 0,0% en los primeros estudios, arrancando en 1987-92 con un 0,2% hasta llegar a 2,2% en el estudio final de 2005-06. Esto implica un aumento de más de 11 veces el valor inicial.

En cuanto a la evolución del problema, se cuenta con una serie histórica de datos registrados principalmente por la Red de Laboratorios (SNVS-SIVILA) entre 2003 y 2009. La evolución con base en esta información ha sido mucho más lenta que la observada a partir de las encuestas, aunque es importante mencionar que el sistema de registro tiene muchos menos años de evolución que el sistema basado en los estudios de prevalencia por muestreo.

Según los registros obtenidos de la información de registro, la notificación de casos de TBC MDR se mantiene relativamente estable entre los años 2003 y 2009 (figura 11), mostrando igualmente variaciones de aumento y disminución que no permiten establecer con certeza cuál es la tendencia que se vislumbra en el problema a partir del registro de los casos.

Figura 11
Evolución de la notificación de casos de TBC MDR,
Argentina. 2003-2008



Fuente: Servicio Micobacterias. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Carlos G. Malbrán". Argentina

b. Características de los casos de TBC MDR en Argentina

La información obtenida corresponde a los años 2005-2009, como se mencionó en la sección de métodos, tanto para los casos como para los controles. Según las explicaciones dadas en dicha sección, se conformó una base de datos de 369 casos y 764 controles.

En cuanto a las características de los casos de TBC MDR, se presenta la frecuencia con que se expresan en los casos, comparando con la frecuencia de las mismas en la muestra de controles seleccionados en las mismas provincias para el estudio de casos y controles propuesto. Las características que se describen son: **edad, sexo, localización anatómica de la lesión, antecedentes de tratamiento previo, VIH y alojamiento carcelario.**

Respecto de la edad en los casos de TBC MDR, se presenta en la tabla 6 algunos estadísticos descriptivos que comparan los valores de los casos de TBC MDR con los controles de TBC sensible.

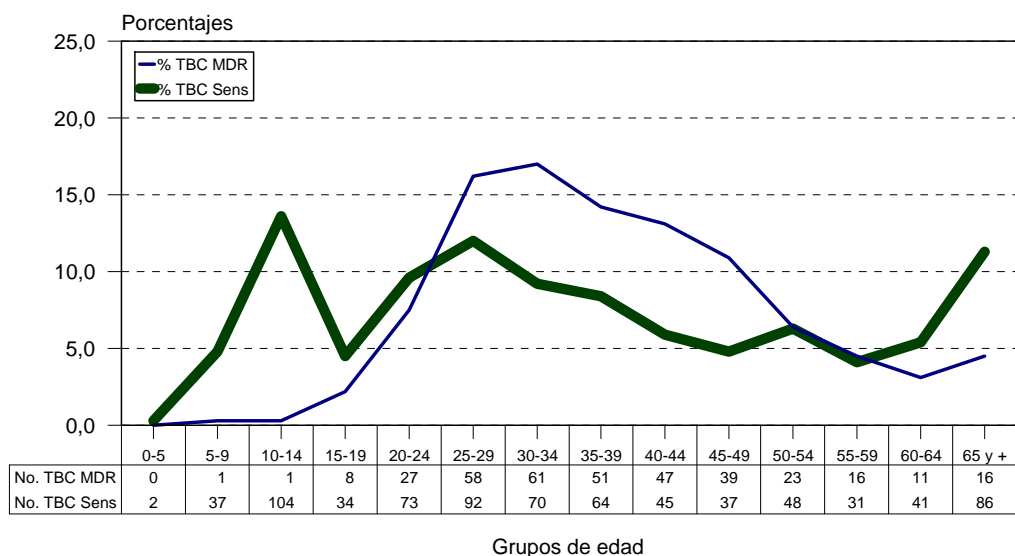
Tabla 6
Indicadores estadísticos descriptivos de la edad
Casos de TBC MDR y controles de TBC Sensibles
Argentina. 2005-2009

Indicador	TBC MDR	TBC Sensibles
Media	34,81	32,19
Mediana	34,00	28,00
Mínimo	4	0
Máximo	79	99
Rango	75	99

Como se observa en la tabla, la media de edad de los casos de TBC MDR es mayor que la de los casos de TBC Sensible ($p < 0,005$).

No obstante esto, la diferencia es mucho mayor si se comparan las medianas de ambos grupos, en virtud que la distribución por edad de los casos de TBC sensible es mucho más asimétrica que la de los casos de TBC MDR (Figura 12) y, adicionalmente, ninguna de las dos distribuciones de edad son normales, según las pruebas estadísticas realizadas para comprobarlo (Kolmogov-Smirnov y Shapiro-Wilks).

Figura 5
TBC Sensible y TBC MDR por grupos de edad
Argentina. Porcentaje de sobre el total de casos. 2005-2008



La diferencia de medianas es estadísticamente significativa, al aplicar el test de U de Mann-Whitney, con un valor de Z significación estadística ($p < 0,001$)

Mientras que la TBC MDR presenta muy pocos casos en población menor de 20 años (10 casos, 2,8%), en los casos de TBC Sensible se observa una cantidad mucho más significativa de casos en menores de 20 años (143 casos, 18,7%).

Adicionalmente, la mayoría de los casos de TBC MDR se concentran entre los 25 y 44 años, con porcentajes bastante mayores que los de la TBC Sensible.

Finalmente en las edades mayores a 60 años, se vuelve a observar una mayor concentración de casos en la TBC Sensible respecto de la TBC MDR.

Respecto a la distribución por sexo de los casos de TBC MDR y de los controles, en los primeros hay un predominio de hombres, mientras que en los casos sensibles, la distribución es equilibrada (tabla 7).

Tabla 7
Distribución de sexo de los casos de TBC MDR y controles de TBC Sensible
Número y porcentaje sobre total de casos de cada categoría
Argentina, provincias seleccionadas. 2005-2009

GENERO	Casos y controles				Total		OR		
	TBC MDR		TBC Sens.		No.	%	OR	Lim. Inf	Lim. Sup
	No.	%	No.	%					
Masculino	227	61,5	402	52,6	629	55,5	1,44*	1,12	1,85
Femenino	142	38,5	362	47,4	504	44,5			
Total	369		764		1133				

* Valor Chi: 7,949; $p < 0,05$

El Odds de ser hombre entre los casos fue 1,44 veces mayor que en los controles, (Odds Ratio: 1,44; IC: 1,12-1,85), lo que implica un mayor riesgo de para los hombres de desarrollar TBC MDR, respecto de las mujeres con una diferencia estadísticamente significativa

En cuanto a la localización de los casos (localización anatómica y órgano afectado), la mayoría tanto de TBC MDR como de TBC Sensible, fueron de localización pulmonar (Tabla 8). No obstante se observa una diferencia entre casos y controles, en la proporción de casos con localización combinada de Pulmonar y Extrapulmonar.

Tabla 8
Localización de casos de TBC MDR y controles de TBC Sensible
Número y porcentaje sobre total de casos de cada categoría.
Argentina, provincias seleccionadas. 2005-2008

LOCALIZACION	Casos y Controles				Total		OR	I.C. 95% para OR	
	TBC MDR		TBC Sensible		No	%		Inferior	Superior
	No	%	No	%					
Pulmonar	328	88,9	680	89,0	1008	89,0	Categoría de referencia		
Extrapulmonar	22	6,0	67	8,8	89	7,9	0,68 ⁽¹⁾	0,41	1,12
Pulmonar y Extrapulm.	19	5,1	17	2,2	36	3,2	2,32 ⁽²⁾	1,19	4,52
Total	369		764		1133				

(1) Wald: 2,279 – p=0,131

(2) Wald: 6,089 – p=0,014

El odds de localización combinada Pulmonar y Extrapulmonar a la vez, entre los casos es 2,32 (IC: 1,12-1,85) veces mayor respecto de la localización pulmonar sola, lo que muestra que entre los casos de TBC MDR, el riesgo de este tipo de localización, por supuesto más severa que la localización simple, es mayor. No se observa un OR significativo para los casos y los controles, en cuanto a la localización Extrapulmonar respecto de la Pulmonar (Tabla 8).

Profundizando, en cuanto a la distribución de las localizaciones anatómica de TBC Extrapulmonar entre los casos y los controles, se observa que las localizaciones no se presentan de forma homogénea como se puede observar en la tabla 9.

Tabla 9
Localización anatómica de los casos de TBC Extrapulmonar simple y Extrapulmonar y Pulmonar combinada en casos de TBC MDR y controles de TBC Sensible
Número y porcentaje sobre total de casos de cada categoría.
Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

LOCALIZACION	TBC MDR		TBC Sensible		Total		OR	I.C. 95% para OR	
	No	%	No	%	No	%		Inferior	Superior
Ganglionar	19	46,3	15	17,9	34	27,2	5,90 ⁽¹⁾	2,04	14,80
Pleural	9	22,0	39	46,4	48	38,4	Categoría de referencia		
Otra (a)	11	26,8	28	33,3	39	31,2	1,70 ⁽²⁾	0,62	4,66
S/I	2	4,9	2	2,4	4	3,2			
TOTAL	41		84		125				

(a) Incluye las localizaciones: Diseminada (3 casos), Genitourinaria (3), Intestinal (1), Laríngea (1), Meníngea (3), Osteoarticular (9), Pericárdica (5) y Otras (14)

(1) Wald: 11,323 – p=0,001

(2) Wald: 1,075 – p=0,300

Entre los casos de TBC MDR, la localización más frecuente fue la Ganglionar (46,3% de los casos), mientras que entre los casos de TBC Sensible, la localización que se observa con mayor frecuencia es la pleural (46,4% de los controles)

El OR de localización Ganglionar entre los casos de TBC MDR fue de 5,9 (IC: 2,04-14,80) respecto de los casos de TBC Sensible con localización pleural.

En la evaluación realizada se verificó que los casos de TBC MDR presentaban el antecedente de tratamiento previo en el 42,3% de los casos, mientras que los controles con TBC Sensible, lo mostraron sólo en el 11,0% (tabla 10).

Tabla 10

Antecedentes de tratamiento para TBC entre casos de TBC MDR y controles de TBC Sensible. Número y porcentaje sobre total de casos de cada categoría. Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO	TBC MDR		TBC Sensible		Total		OR	I.C. 95% para OR	
	No	%	No	%	No	%		Inferior	Superior
Tratamiento Anterior	156	42,3	84	11,0	240	21,2	5,93 ⁽¹⁾	4,36	8,06
Sin antec. de tto.	213	57,7	680	89,0	893	78,8			
Total	369		764		1133				

(1) Valor Chi: 145,837; p << 0,005

Como se observa en la tabla, los pacientes con TBC MDR tuvieron casi 4 veces más frecuencia de antecedentes de tratamiento previo para TBC que los pacientes con TBC Sensible. Esto implica que el OR de presentar antecedentes de tratamiento previo entre los casos fue de 5,93 frente a los controles, con un valor significativo de esta diferencia.

Se analizó también la situación de los casos, que tenían antecedentes tratamiento previo para TBC, según los valores de éxito en el tratamiento de los establecimientos en los que se trataron con anterioridad.

Se observó que existe relación directa entre el porcentaje de éxito que alcanzaron los establecimientos de tratamiento previo y el riesgo de TBC MDR. De un total de 60 casos de TBC MDR en los que se pudo obtener información del establecimiento de tratamiento previo, el porcentaje promedio de éxito de los establecimientos donde se atendieron alcanzó un valor de 63,1%, mientras que el mismo valor para los 37 controles de TBC Sensible de los que se logró información llegó a 69,2% (valor Chi: 38,268; p<<0,005). Esto implica que el éxito en el tratamiento en los establecimientos donde se atendieron los casos de TBC MDR era menor que el éxito en el tratamiento de los establecimientos donde se atendieron previamente los controles.

Si se categoriza los establecimientos de tratamiento previo, según los valores de éxito alcanzados en las 3 categorías que ya fueron explicadas en la sección de métodos: menos de 50% de éxito, 50 a 85% de éxito y más de 85% de éxito, se observa que la asociación entre haber recibido tratamiento previo en un establecimiento con valores menos efectivos de curación y tener TBC MDR es mucho más fuerte (tabla 11).

Tabla 11

Casos de TBC MDR y controles de TBC Sensible con tratamiento previo según nivel de éxito alcanzado en el tratamiento por los establecimientos de tratamiento previo. Porcentajes de casos en cada categoría de establecimientos. Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

% de éxito del Establecimiento de tto. previo	TBC MDR		TBC Sensible		Total		OR	I.C. 95% para OR	
	No	%	No	%	No	%		Inferior	Superior
< 50%	16	26,7	2	5,4	18	18,6	8,00 ⁽¹⁾	1,48	43,40
50-85%	33	55,0	24	64,9	57	58,8	1,38 ⁽²⁾	0,51	3,69
85% y +	11	18,3	11	29,7	22	22,7	Categoría de referencia		
Total	60		37		97				

(1) Wald: 5,809 – p=0,160

(2) Wald: 0,400 – p=0,527

Como se observa en la tabla, el 26,7% de los casos con TBC MDR tuvieron tratamiento previo en establecimientos con menos del 50% de éxito en el tratamiento de casos de TBC en general, mientras que sólo el 5,4% de los casos de TBC Sensible lo realizaron en establecimientos de este tipo. Esto indica que la asociación entre TBC MDR y tratarse en un establecimiento con muy baja efectividad en el manejo de los casos de TBC es alta (OR: 8,00; IC: 1,48-43,40, para el riesgo de padecer TBC MDR entres quienes hayan tenido tratamiento previo en establecimientos con 50% o menos de éxito, respecto de quienes tuvieron tratamiento en establecimientos con 85% o más de éxito).

Entre quienes tuvieron tratamiento previo en establecimientos con porcentaje de éxito entre 50 y 85%, que son la mayoría tanto de los casos como de los controles, también se observa un OR mayor a 1, respecto de quienes realizaron tratamiento previo en establecimientos más eficaces en el éxito del tratamiento (mayor al 85%), pero la diferencia entre grupos no fue significativa.

Finalmente, se caracterizó la asociación entre el porcentaje de éxito en el tratamiento de pacientes de TBC de los establecimientos de tratamiento previo y los casos de TBC MDR pero incluyendo también a los pacientes que no realizaron tratamiento previo. De este modo, se construyó una variable que contemple el producto del valor asignado a la realización de tratamiento previo y el porcentaje de éxito del establecimiento de tratamiento previo. De esta forma se puede caracterizar el riesgo de los casos de TBC MDR incluyendo no solo la existencia de tratamiento previo, sino también variando la categoría de riesgo ante el tratamiento previo, según las características del lugar donde se realizó el tratamiento previo (tabla 12).

Como ya se observó en la descripción de la frecuencia relativa de los casos de TBC MDR respecto del tratamiento previo, la frecuencia de tratamiento previo entre los casos de TBC MDR es mayor que entre los casos de TBC Sensible: el 94,8% de los casos de TBC no presentan tratamiento previo, mientras que en los casos de TBC MDR este porcentaje es de 78,0%.

Tabla 12

Casos de TBC MDR y controles de TBC Sensible según Antecedentes de tratamiento previo y nivel de éxito alcanzado por los establecimientos de tratamiento previo. Porcentajes de casos en cada categoría de establecimientos. Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO	TBC MDR		TBC Sensible		Total		OR	I.C. 95% para OR	
	No	%	No	%	No	%		Inferior	Superior
Sin tto previo	213	78,0	680	94,8	893	90,2	Categoría de referencia		
tto. previo <50	15	5,5	2	0,3	17	1,7	23,94 ⁽¹⁾	5,43	105,543
tto. previo 50-85	34	12,5	24	3,3	58	5,9	4,52 ⁽²⁾	2,62	7,798
tto. previo >85	11	4,0	11	1,5	22	2,2	3,19 ⁽³⁾	1,36	7,468
Total	273		717		990				

(1) Wald: 17,606 – p<0,001

(2) Wald: 29,483 – p<0,001

(3) Wald: 7,168 – p=0,007

A su vez, aunque el número de casos incluidos es escaso, es muy notoria la diferencia en el antecedente de haber recibido tratamiento en un establecimiento con menos de 50% de éxito entre los casos (donde fueron el 5,5% de los TBC MDR) y los controles (que apenas llegaron al 0,3%). Es así que el OR de haber sido atendido en establecimientos con muy bajo rendimiento en la curación de pacientes (menos del 50%) entre los casos fue de 23,49 (IC: 5,43-105,54) en relación con no haber tenido antecedentes de tratamiento.

Igualmente, aunque con un riesgo sustancialmente menor pero significativo, entre los casos, el 12,5% se atendió en establecimientos con porcentajes de éxito entre 50 y 85% mientras que

entre los controles lo hizo un 5,9%. Esto implica un OR de 4,52 para quienes se atendieron en este tipo de establecimientos.

Finalmente, aunque sea el valor más bajo que se obtiene, también existe un OR significativo para los que se atendieron en establecimientos con más del 85% de éxito, que serviría como base del riesgo de haber tenido tratamiento previo.

Los últimos dos aspectos de características de los casos, y su diferencia de frecuencia con la TBC Sensible, se refieren a la asociación TBC-VIH/SIDA y al alojamiento carcelario.

Con base en la información disponible, el porcentaje de casos de TBC MDR que simultáneamente tenían VIH/SIDA al momento de la notificación fue de 24,1% mientras que esa enfermedad asociada se registró solo en el 2,0% de los controles de TBC Sensible. Esta diferencia es enorme y hace que el OR de exposición de tener VIH entre los pacientes con TBC MDR sea muy alto: 9,70 (IC: 5,50-17,11), si se consideran los casos para los que se contaba con información sobre VIH.

Tabla 13
Casos de TBC MDR y Sensible según VIH/SIDA.
Número y porcentaje sobre total de casos de cada categoría.
Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

VIH/SIDA	TBC MDR		TBC Sensible		Total		OR	I.C. 95% para OR	
	No	%	No	%	No	%		Inferior	Superior
Positivo	89	24,1	15	2,0	104	12,5	9,70 ⁽¹⁾	5,50	17,11
Negativo	277	75,1	453	59,3	730	87,5			
Sin Información	3	0,8	296	38,7	299	35,9			
Total	369		764		834				

(1) Valor Chi Cuadrado: 83.866 – p<0,001

Más allá de la asociación encontrada entre VIH y TBC MDR, es importante destacar que existe un nivel muy alto de casos sin información sobre condición frente al VIH/SIDA: 299, 35,9% del total de casos tanto sensibles como resistentes, incluidos en el estudio. De estos 299 casos sin información sobre la condición de VIH, 296 (99%) se encuentran entre los controles de TBC Sensible y solo 3 se hayan entre los casos de TBC MDR.

Por último en cuanto al análisis bivariado, en relación con el alojamiento carcelario todos los casos en los que se registró este tipo de alojamiento eran TBC MDR (25 casos), mientras que no se registró ninguno entre los controles de TBC Sensible (tabla 14).

Tabla 14
Casos de TBC MDR y controles de TBC Sensible según Alojamiento Carcelario.
Número y porcentaje sobre total de casos de cada categoría.
Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

Alojamiento Carcelario	TBC MDR		TBC Sensible		Total		OR (*)	I.C. 95% para OR	
	No	%	No	%	No	%		Inferior	Superior
Sí	25	6,8	0	0,0	25	2,2	112,9	6,85	1858,99
No	344	93,2	764	100,0	1108	97,8			
Total	369		764		1133				

(*) Con corrección de Yates

Es muy dudosa la calidad de esta información ya que es muy probable que para los casos de TBC Sensible no se registre el alojamiento carcelario, mientras que sí se lo haga para los que tienen TBC MDR. Por esta razón, no se considera de calidad el valor de OR obtenido para el alojamiento carcelario entre los casos de TBC MDR respecto de los controles.

c. Análisis multivariado de los factores de riesgo de TBC MDR y modelos predictivos de TBC MDR

En el análisis multivariado de los factores de riesgo, se propusieron dos modelos, y se incluyeron las siguientes variables explicativas en uno de ellos:

- Provincia (región) de Residencia
- Sexo
- Edad
- Tratamiento anterior
- Porcentaje de éxito del establecimiento de tratamiento anterior, y
- VIH

En el segundo modelo se quitó la variable VIH, en virtud de la distorsión que producía la baja calidad de información y el alto número de casos sin información que tiene esta variable.

De este modo, no se incluyó entre las variables explicativas para el análisis multivariado y el modelo logístico, la variable alojamiento carcelario, por considerarla de muy baja calidad, y localización de la enfermedad, porque no se observaron diferencias en la asociación entre casos y controles para las categorías Pulmonar y Extrapulmonar.

De las variables seleccionadas, se categorizó las variables Provincia (agrupadas en dos regiones) y la variable continua Edad. Con las variables tratamiento anterior y porcentaje de éxito del establecimiento de tratamiento anterior, se realizó el producto de ambas (como se explicó en la sección de variables) y también se categorizó.

En la tabla 15 se muestra el resultado de los OR de asociación entre casos y controles para el modelo ajustado incluyendo la variable VIH.

Tabla 15
Análisis multivariante de OR de asociación de factores de riesgo de TBC MDR para las variables residencia, sexo, HIV, edad y tratamiento anterior. Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

Variable	casos (272)		controles (437)		OR ajustado	I.C. 95% para OR	
	No.	%	No.	%		Inferior	Superior
Interior	102	37,5	71	16,2			
Buenos Aires	170	62,5	366	83,8	3,67	2,50	5,39
Masculino	156	57,4	225	51,5			
Femenino	116	42,6	212	48,5	1,16	0,82	1,65
HIV Positivo	61	22,4	14	3,2			
HIV Negativo	211	77,6	423	96,8	7,43	3,92	14,07
< 50 años	241	88,6	342	78,3			
50 y + años	31	11,4	95	21,7	2,17	1,34	3,54
Sin tratamiento	213	78,3	411	94,1	Categoría de referencia		
Tto previo y < 50% éxito	15	5,5	1	0,2	34,65	4,34	276,83
Tto previo y 50-85% éxito	33	12,1	20	4,6	3,29	1,74	6,20
Tto previo y +85% éxito	11	4,0	5	1,1	3,68	1,14	11,89

En el modelo ajustado incluyendo VIH, se trabaja con un total de 709 casos, en virtud que existen 424 casos que no tienen información, o bien de VIH o bien de resultado de tratamiento.

Como se aprecia de los OR del modelo ajustado, solo el sexo perdió la significación en su asociación con respecto al análisis bivariado. Las demás variables, conservan OR significativos que muestran mayor riesgo del factor en análisis para los casos de TBC MDR respecto de los controles de TBC Sensibles.

De este modo, se puede observar que las variables seleccionadas, muestran una fuerte asociación con el riesgo de TBC MDR, con excepción del sexo, aunque esta asociación no es igual para todas las variables.

Las dos variables más asociadas fueron VIH-SIDA (OR: 7,43; IC: 3,92-14,07) y tener antecedentes de tratamiento habiendo recibido atención en un establecimiento con menos del 50% de éxito (OR: 34,65; IC: 4,34-276,83).

Con base en esta selección de variables, se puede establecer un modelo predictivo de probabilidad de desarrollar TBC MDR con base en la siguiente ecuación 1

Ecuación 1

$$P(\text{TBC MDR}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_i x_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_i x_i}}$$

Donde P(TBC MDR) es la probabilidad de tener TBC MDR en las condiciones de la ecuación, β_0 es la constante de la ecuación y β_i el coeficiente asociado a cada una de las variables incluidas en el modelo (x_i).

En la tabla 16 se incluyen los valores de los coeficientes (β_i) calculados en el modelo logístico para cada variable (x_i), que pueden ser reemplazados en la ecuación para el cálculo de la probabilidad de TBC MDR.

Tabla 16
Coeficientes de la ecuación de probabilidad de TBC MDR de las variables incluidas en el modelo logístico completo (con VIH). Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

VARIABLES	Coeficiente	Error Típico	Test de Wald	Grados de libertad	Significación (p)
Región (BUE-INTERIOR) - β_1	1,299	0,196	43,868	1	0,000
SEXO - β_2	0,153	0,176	0,750	1	0,387
EDAD (< y > 50 años) - β_3	0,777	0,249	9,763	1	0,002
HIV - β_4	2,005	0,326	37,814	1	0,000
Tto. anterior (<50%) - β_5	3,545	1,060	11,183	1	0,001
Tto. anterior (50-85) - β_6	1,190	0,324	13,482	1	0,000
Tto. anterior (85 y +) - β_7	1,303	0,598	4,743	1	0,029
Constante - β_0	-1,934	0,269	51,689	1	0,000

Tomando en cuenta sólo aquellas cuyos coeficientes dieron significativos y reemplazando en la ecuación 1, la ecuación de predicción vendría dada de la siguiente forma (Ecuación 2)

Ecuación 2

$$P(\text{TBC MDR}) = \frac{e^{-1,93 + 1,30 \text{ Región} + 0,78 \text{ Edad} + 2,01 \text{ HIV} + 3,55 \text{ Tto } <50\% + 1,19 \text{ Tto } 50-85\% + 1,30 \text{ 85\%} +}}{1 + e^{-1,93 + 1,30 \text{ Región} + 0,78 \text{ Edad} + 2,01 \text{ HIV} + 3,55 \text{ Tto } <50\% + 1,19 \text{ Tto } 50-85\% + 1,30 \text{ 85\%} +}}$$

Adicionalmente, se realizó un análisis y ajuste de las variables del modelo logístico, **sin incluir la variable VIH-SIDA**, dado que se consideró que el elevado número de casos sin información y su sesgo de falta de información entre los controles podría influir en el modelo.

Según esa segunda propuesta, los OR ajustados para todas las variables incluidas (región, sexo, edad, tratamiento anterior en establecimiento con < 50% de éxito, tratamiento anterior en establecimiento con 50-85% de éxito y tratamiento anterior en establecimiento con 85% y más de éxito), se muestran en la tabla 17.

Tabla 17

Análisis multivariante de OR de asociación de factores de riesgo de TBC MDR para las variables residencia, sexo, edad y tratamiento anterior. Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

Variable	casos (273)		controles (717)		OR	I.C. 95% para OR	
	No.	%	No.	%		Inferior	Superior
Interior	103	37,7	310	43,2	1,13	0,83	1,52
Buenos Aires	170	62,3	407	56,8			
Masculino	157	57,5	375	52,3	1,26	0,94	1,69
Femenino	116	42,5	342	47,7			
< 50 años	242	88,6	564	78,7	2,31	1,50	3,58
50 y + años	31	11,4	153	21,3			
Sin tratamiento	213	78,0	580	80,9	Categoría de referencia para tto		
Tto previo y < 50% éxito	15	5,5	2	0,3	22,93	5,13	102,54
Tto previo y 50-85% éxito	34	12,5	24	3,3	4,82	2,76	8,42
Tto previo y +85% éxito	11	4,0	11	1,5	3,37	1,43	7,98

En este modelo, sin considerar la variable VIH, se trabaja con 990 casos, para los que se dispone de información completa de las variables incluidas: 273 casos y 717 controles.

Como se ve, y ya se mencionó anteriormente, la mayoría de la falta de información en VIH se concentra en los controles, y dentro de estos, en los controles del interior del país, ya que la solicitud de examen de VIH en las provincias del interior es inferior a la solicitud en Buenos Aires y Ciudad de Buenos Aires.

En función de este hecho, se puede observar que la variable "región" (Interior-Buenos Aires) que en el modelo con VIH presentaba un OR significativo, en este modelo presenta un OR mucho menor y no significativo.

También el sexo, al igual que en el modelo ajustado con la inclusión de VIH, presenta un OR bajo y sin significación estadística.

De este modo, las variables que finalmente quedan incluidas en el modelo y que presentan significación son edad y antecedentes de tratamiento, siendo estas últimas de importancia en cuanto a sus valores. Los valores de los coeficientes de las variables seleccionadas se presentan en la tabla 18

Tabla 18
 Coeficientes de la ecuación de probabilidad de TBC MDR de las variables incluidas en el modelo logístico sin VIH. Argentina. Provincias seleccionadas. 2005-2009

VARIABLES	Coeficiente	Error Típico	Test de Wald	Grados de libertad	Significación (p)
Región (BUE-INTERIOR) - β_1	0,118	0,153	0,594	1,000	0,441
SEXO - β_2	0,231	0,150	2,367	1,000	0,124
EDAD (< y > 50 años) - β_3	0,839	0,223	14,201	1,000	0,000
Tto. anterior (<50%) - β_5	3,132	0,764	16,802	1,000	0,000
Tto. anterior (50-85) - β_6	1,574	0,284	30,618	1,000	0,000
Tto. anterior (85 y +) - β_7	1,216	0,439	7,668	1,000	0,006
Constante - β_0	-2,069	0,245	71,027	1,000	0,000

Con base en estos coeficientes, y considerando solo las variables para las que se observa un valor con significación estadística, la ecuación el cálculo de probabilidad de TBC MDR (modelo predictivo) sin considerar el VIH viene dada por la ecuación 3

Ecuación 3

$$P(\text{TBC MDR}) = \frac{e^{-2,07 + 0,84 \text{ Edad} + 3,13 \text{ Tto } <50\% + 1,57 \text{ Tto } 50-85\% + 1,22 \text{ 85\%} +}}{1 + e^{-2,07 + 0,84 \text{ Edad} + 3,13 \text{ Tto } <50\% + 1,57 \text{ Tto } 50-85\% + 1,22 \text{ 85\%} +}}$$

5. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

En esta sección se discutirán los principales hallazgos y resultados obtenidos, así como aspectos metodológicos y de información que se desprenden del estudio realizado.

Respecto de la **magnitud del problema**, con base en la información disponible de casos notificados e informados en los sistemas de registros, la TBC MDR es, hasta el momento, un problema de baja magnitud en Argentina. La cantidad de casos notificados cada año (cerca de 110 por año) es relativamente baja, tanto en la magnitud global como en la importancia relativa respecto de la TBC sensible, donde la TBC MDR representa un 1,05% de los casos de TBC Sensibles, según la información de registro.

Es importante destacar que los datos de registro son bastante inferiores a los que se obtuvieron en estudio sobre prevalencia de TBC MDR, de los cuales el último realizado ocurrió en el período 2005-2006. Según este estudio se detectó que el 4,4% de los casos de TBC Pulmonar ED positivo, presentaban TBC multirresistente. Esta prevalencia se subdivide en un 2,2% entre los casos nuevos que se inician como casos de TBC MDR y 15,4% entre los casos que ya tuvieron antecedentes de tratamiento antituberculoso con anterioridad (19)

Considerando la diferencia entre la información de registro de Argentina y la de las encuestas de prevalencia, se podría decir que la prevalencia "real" de TBC MDR es 4 veces más alta que la que se obtiene por registro de notificación de casos. Claro está que la prevalencia medida mediante estudio de prevalencia, siempre será más alta que la notificación de casos de TBC MDR por sistema de registro, que corresponde a una aproximación de la incidencia de casos nuevos de TBC MDR en un año.

Aún así, se podría estimar que por la duración de la enfermedad, la prevalencia de casos tomando como base los casos notificados alcanzaría poco más de 2,0%, que es casi la mitad del 4,4% encontrado en el estudio de prevalencia.

Es probable que el menor valor de casos detectados de TBC MDR frente a los encontrados por estudio de prevalencia, se deba a un conjunto de factores donde uno de ellos de importancia desconocida sea la falta de detección, pero también pueden ocurrir muchos casos de TBC MDR que no son detectados porque no son buscados activamente o porque no se sospecha de TBC MDR aunque cuando exista evolución desfavorable en el manejo de un primer episodio de TBC o por otros factores que los hagan sospechosos de TBC MDR y por ende no se realice la confirmación de laboratorio para estos casos.

Sería importante discutir y analizar los aspectos que sostienen la diferencia entre los valores de estudios de prevalencia y la información de registro, los cuales probablemente se reducirían y mejorarían en caso de contar con un sistema de información sobre TBC MDR más sólido que el actual y con una mayor expansión y difusión de las normas y procedimientos sobre manejo de casos de TBC MDR.

En términos relativos los valores de magnitud de TBC MDR de Argentina se encuentran en niveles bajos en relación con la situación mundial según los valores de otros países obtenidos también por estudios de prevalencia con metodología similar a la aplicada en Argentina.

Como se mencionó en la descripción inicial del problema, la carga de TBC MDR en Argentina es menor que la observada a nivel mundial y también menor que la de muchos países del mundo y algunos de América.

Las frecuencias más altas de TBC MDR se dan en los países del Este de Europa, donde el problema de la TBC MDR tiene niveles mucho más altos que en América (16, 43) y, por supuesto, que en Argentina. Países como Azerbaiyán (28,9%), Bielorrusia (15,7%), Estonia (20,3%), Kazajstán (24,8%) o Rusia (19,8%) tienen prevalencias mucho más altas que Argentina y por ende una carga de casos mucho mayor (16).

En el contexto de los países de América, República Dominicana (8,2%), Ecuador (7,6%), México (5,8%) o Perú (7,7%) presentan prevalencias estimadas mayores que Argentina, pero países limítrofes o con menor carga de TBC Global como Brasil (1,4%), Bolivia (1,5%) o Guatemala (4,0%), presentan prevalencias menores de TBC MDR, al igual que Uruguay (0,5%), Chile (0,9%) o Cuba (0,3%) por mencionar algunos (16).

Con todo esto, sobre este punto se considera que la TBC MDR es un problema de baja magnitud en Argentina, pero que existen elementos como la estabilidad de la tendencia al aumento y otros aspectos destacables (como el hecho no analizado en este informe del peso que tiene la TBC XDR) que obligan a poner en agenda y darle relevancia al problema.

En primer lugar, se destaca que aunque la TBC MDR no parece un problema de magnitud similar a la de países donde este fenómeno es de gran magnitud (principalmente los de Europa del Este y algunos de Asia), la diferencia de magnitud en la proporción de casos de TBC MDR entre casos nuevos y casos con tratamiento anterior y entre distintas jurisdicciones (provincias), debe ser atendida.

Adicionalmente, otro elemento importante para considerar a la TBC MDR como un problema al que se debe prestar atención con carácter anticipador y preventivo de desbordes indeseados, es el hecho que siempre ha ido en aumento, desde que se inició el relevamiento mediante estudios de prevalencia en 1967. Este fenómeno de aumento, esperable en condiciones naturales de evolución, debería ser contrarrestado por acciones de control eficaces como las que existen en las normas nacionales y están en concordancia con las propuestas internacionales.

En Argentina, según los informes y evaluaciones nacionales e internacionales, no están dadas las condiciones ideales para el control de la TBC, dado que los niveles de implementación de las estrategias de control propuestas son pobres a nivel nacional y muchas provincias no alcanzan

niveles ideales, ni mucho menos, de curación de los enfermos con TBC Sensible (16, 35, 44). Esto es un elemento que abona, según los distintos estudios realizados, a la posibilidad de un aumento y emergencia mayor de la TBC MDR (1, 24, 45, 46).

A su vez, mucha es la discusión actual sobre el papel cada vez más preponderante que tiene la transmisión primaria directa de TBC MDR en el mundo, lo cual potencia el riesgo de incremento de este problema aún cuando existan programas eficaces de control de la TBC(17, 47-49).

De este modo, y con base en los resultados obtenidos, provincias con resultados mejorables en sus indicadores de eficacia en el tratamiento de la TBC, como Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Salta o Tucumán, tienen una cantidad importante de casos de TBC MDR, lo cual también convive con notificaciones de TBC MDR que deben ser tenidas en cuenta e incluso en aumento en provincias con buenos indicadores de aplicación de la estrategia y de resultados de tratamiento contra TBC Sensible como son Santa Fe o Jujuy. Esto abona a la posibilidad que convivan en un mismo escenario la situación de generación de MDR en provincias asociado a programas de control de la TBC más débiles, con el hecho de transmisión directa cada vez mayor entre personas susceptibles.

Si se considera que en provincias con alta carga de TBC asociada a condiciones socioeconómicas desfavorables (Salta, Jujuy, Formosa, Chaco, Corrientes) (50) todavía no ha emergido una cantidad importante de casos de TBC MDR, pero la transmisión directa puede tomar cada vez más importancia, el problema en esas provincia puede ser, en un futuro no muy lejano, un problema de magnitud considerable con un impacto también de relevancia en estas poblaciones, infinitamente más vulnerables que las que viven en otras provincias con mejores condiciones socioeconómicas y culturales.

Todo esto destaca algunas conclusiones sobre la magnitud, importancia y perspectivas del problema que deben ser resumidas y destacadas:

- a. El problema actual de la TBC MDR es un problema de magnitud relativamente baja en el contexto nacional e internacional.
- b. Existen diferencias entre los valores de TBC MDR encontrados a partir de la información de registro y los encontrados en los estudios de prevalencia que se realizan periódicamente en el país.
- c. La tendencia estable o indefinida de la TBC MDR según la información de registro, incluso al aumento si se consideran la información de las encuestas de prevalencia, y otros aspectos que la caracterizan indican la importancia potencial que tiene la patología y la necesidad de atención y prioridad como problema de salud pública
- d. Se debe incrementar el esfuerzo por fortalecer los programas de control de TBC para que se apliquen los criterios de manejo estándar de casos de TBC y de mejor acceso a los medios de diagnóstico y tratamiento de TBC Sensible y MDR, para reducir el riesgo de la emergencia del problema en estos lugares y también, en lugares donde las acciones y los servicios estén trabajando adecuadamente pero que atienden poblaciones con alto grado de vulnerabilidad que son pasibles de contraer TBC MDR.

En relación con las características de los casos, se observan resultados similares en muchos sentidos, a los hallazgos internacionales respecto de los factores de riesgo para TBC MDR (13, 15, 28, 29, 32, 45, 51).

Se destaca, en la evaluación de los resultados del análisis bivariado, que el sexo masculino y la edad menor de 50 años son riesgos asociados con más frecuencia a TBC MDR. Lo mismo ocurre, pero con mayor magnitud, respecto del VIH Positivo, el alojamiento carcelario y el tratamiento previo. No es tan evidente la asociación entre la localización de la TBC y la TBC MDR, aunque si se observa mayor asociación entre localizaciones múltiples y este problema.

Como se mencionó, estos hallazgos están asociados a lo descripto en la bibliografía sobre factores de riesgo de TBC MDR, destacando que VIH, alojamiento carcelario y tratamiento previo, son los factores de riesgo más significativos(5, 15, 29, 31).

El OR para los casos de TBC MDR de VIH-SIDA es más alto que lo mencionado en varios trabajos de la bibliografía (5, 29, 31, 52), aunque como se dijo respecto de la condición de VIH y el alojamiento carcelario, las dificultades de la información presentada limitan la conclusión e interpretación de los resultados encontrados. Aún así es importante también destacar que el riesgo asociado a estos dos factores se encontró y es alto. Es probable que con una depuración y mejoramiento de la calidad de la información, estos riesgos disminuirían, pero probablemente también no desaparecerían.

La asociación entre existencia de tratamiento previo y la TBC MDR es muy importante según la información encontrada. Dentro de este punto, el OR del tratamiento previo en un establecimiento con baja efectividad de manejo de casos es un hallazgo de relevancia y no se encontraron comparaciones internacionales ya que no se ubicaron publicaciones que indaguen sobre este tema.

Mayor relevancia tiene el hallazgo de este estudio, dada la constatación de una graduación de riesgo de TBC MDR según la efectividad de manejo de casos en los establecimientos de tratamiento previo. El riesgo aumentado de base en casos con tratamiento previo respecto de los casos sin tratamiento previo (OR: 3,37 si se compara con los casos tratados en establecimientos donde el porcentaje de éxito en el tratamiento previo era de 85% y más), es considerablemente mayor si el tratamiento previo se realizó en establecimientos de baja efectividad en el manejo de casos de TBC, y esto indicaría la necesidad de fortalecer el trabajo de estos servicios en pos de reducir el impacto que tiene el lugar donde se lleva a cabo el tratamiento en la generación de TBC MDR.

No obstante la importancia que se considera para este hallazgo, el número pequeño de casos y controles que con tratamiento previo se pudo categorizar según el porcentaje de éxito del establecimiento de tratamiento anterior, determina la necesidad de tomar estos resultados con una visión preliminar y sujeta a confirmación. Si bien la asociación entre baja efectividad en el manejo de casos de los establecimientos de tratamiento previo y el riesgo de TBC MDR se constató con valores de OR estadísticamente significativos, el muy bajo número de casos de TBC Sensibles con tratamiento previo en establecimientos con menos del 50% de éxito de tratamiento (sólo 2 controles), obligan a considerar los resultados con cautela.

La evaluación y los hallazgos de asociación fuerte entre el porcentaje de éxito del establecimiento de tratamiento anterior y la TBC MDR obligan a formular hipótesis de estudio y de trabajo que con muestras adecuadas y metodologías rigurosas, orienten y echen luz sobre la importancia que tiene una inadecuada atención de pacientes con TBC Sensible en la generación de TBC MDR sea que este manejo inapropiado conduzca a la generación de la TBC MDR o que estimule la transmisión directa de TBC MDR entre las personas que concurren al establecimiento.

La necesidad de contar con sistemas de atención y programas de TBC fuertes y sólidos desde el punto de vista del manejo de los casos, que está relatado y mencionado en muchos estudios y recomendaciones internacionales(1, 15, 16, 45, 46), se presenta como oportunidad de evaluación en Argentina en función de un sistema de información que tiene amplia cobertura, y de metodologías cada vez más innovadoras de cruce de información y búsqueda de antecedentes de tratamiento en momentos anteriores(53). En consecuencia, de estos resultados se deriva la necesidad de futuros estudios que identifiquen los factores relacionados con las características de los servicios de salud que manejan casos de TBC y la atención que brindan y su impacto en la generación de TB MDR, con el fin de orientar las acciones de fortalecimiento y prevención

La asociación entre la condición de migrante y su relación con la TB MDR no pudo ser analizada por falta de datos en las fuentes relevadas, En consecuencia este estudio plantea la importancia de futuros abordajes relacionados con esta temática, teniendo en cuenta que el país no dispone de información al respecto. Adicionalmente, hubiera sido deseable, en particular en Argentina donde se tiene en la actualidad una discusión importante sobre el tema, conocer la asociación entre migración reciente y TBC MDR, pero lamentablemente no se pudo obtener información sobre el particular.

En este sentido, si bien se menciona y se ha presentado en distintos eventos¹ que en Argentina como en muchos otros países, existe una asociación entre ser extranjero y el riesgo de padecer TBC en general, no se sabe si este riesgo es mayor para la TBC MDR y, adicionalmente existen desde un punto de vista personal importantes dudas sobre el papel confusor que tiene la condición socioeconómica de las personas migrantes como riesgo de fondo, en relación con el país de origen de los casos.

Se puede sospechar, ya que no se conoce el dato, que aunque existen migrantes (principalmente bolivianos y peruanos) con TBC en Argentina, estos pueden vivir hace años en el país sin conocer en detalle si arribaron sanos, si la TBC que desarrollaron fue un contagio local o una reactivación endógena de una infección anterior, ni tampoco si las cepas que los enfermaron son autóctonas de Argentina o importadas de sus países de origen. Si bien está establecido que ser extranjero es un factor de riesgo de TBC MDR, también existe controversia actualmente a nivel internacional sobre si la enfermedad se debe principalmente a reactivación endógena o a reinfección exógena, o incluso a un mecanismo combinado de ambas formas (29, 48, 49, 54-56)

Además, se debe destacar que una parte de estos migrantes viven en condiciones socioeconómicas desfavorables, que son conocidos factores predisponentes de TBC y que puede ser esta condición de adversa desde el punto de vista socioeconómico, el determinante principal de su patología y no la migración.

En función de esto, se plantea la necesidad del estudio de una hipótesis relacionada con que los determinantes de fondo de la TBC de la población migrante en Argentina, son las desfavorables condiciones socioeconómicas en que viven, más que su condición de migrantes.

También conviene destacar que la búsqueda de modelos predictivos que permitan estimar el riesgo de devenir caso de TBC MDR, según las características personales (que muchas veces son inmodificables) y la calidad de la atención recibida, será de mucha importancia como valoración del impacto que tienen los servicios y el sistema de salud de nuestro país para frenar la emergencia de la TBC MDR.

El estudio propone modelos predictivos que en su carácter teórico, deberán ser probados en condiciones reales de casos, para evaluarlos. Si los modelos predictivos funcionaran adecuadamente, serían de utilidad para fortalecer el carácter de las recomendaciones sobre manejo de cada caso en particular y también para plantear recomendaciones de mejoramiento del funcionamiento de servicios de salud para todos los casos, siempre en pos de reducir el riesgo de generación de TBC MDR.

Esta es una línea de estudio que puede y debería ser profundizada, en función de la calidad profesional y compromiso para el control del problema con que se cuenta y de las poderosas herramientas epidemiológicas de análisis de la información que están al alcance.

En relación con las fuentes de información, se considera que los hallazgos de este estudio dan cuenta de la relevancia de analizar los datos que se obtienen a través de los sistemas regulares de registro de casos, puesto que a través de técnicas de análisis específicas y estudios con rigor metodológico es posible obtener valiosa información que permita arribar a conclusiones útiles sobre condiciones y situación de los casos que concurren en el país a los lugares habituales de atención.

La información de los sistemas regulares de notificación y registro, muchas veces son dejadas en segundo plano u objetadas al atribuirles una falta de rigor para los estudios científicos. Sin embargo es importante destacar que en este caso han sido la fuente única para la obtención de resultados, que por otra parte muestran una sintonía con los hallazgos internacionales sobre la situación y los factores de riesgo de la TBC MDR. Finalmente los sistemas regulares de registro han permitido un análisis innovador en TBC respecto de la medición de la gradualidad del riesgo de TBC MDR en relación con el tratamiento anterior de los casos.

¹ Según la presentación sobre Situación de la TBC en la ciudad de Buenos Aires, en la mesa redonda sobre TBC del 37º Congreso Argentino de Medicina Respiratoria. 2008, y otras notas y presentaciones realizadas en distintos niveles.

Sin embargo, también es importante tener en cuenta que las fuentes de información (SNVS-SIVILA, SNVS-TBC y Programas provinciales) requirieron una cantidad muy importante de trabajo para homogeneizar y estandarizar información contenida en ellas, que sería posible reducir en la medida que se avance en la implementación de un sistema unificado nacional de registro en una base común que cubra las expectativas y necesidades de todos los actores en el control de la TBC y de la comunidad científica.

A pesar del esfuerzo puesto para pulir la información, para muchas variables como en VIH, alojamiento carcelario y otra información que directamente no pudo ser obtenida, no fue posible resolver algunas dificultades en el manejo de los datos que limitó la utilización de los mismos y la ausencia de sesgos en el estudio. De este modo, la información de VIH ofrece muchas limitaciones y la de alojamiento carcelario directamente se consideró que no podía ser introducida en el análisis multivariado. Otra como los esquemas terapéuticos, los resultados de tratamiento, la internación, la condición socioeconómica, etc., directamente no se obtuvo y no se incluyó en el análisis.

Incluso, inicialmente, se había propuesto un objetivo específico de realizar una descripción y evaluación de los tratamientos que se indican a los pacientes con TBC MDR en el país, incluyendo medicación y modalidad de tratamiento, la efectiva implementación de los mismos y el resultado del tratamiento en los pacientes en cada provincia.

No obstante la importancia que tiene para el país y para el programa de TBC contar con información sobre el tratamiento de los pacientes con TBC MDR, no se pudo llevar adelante este análisis, porque no se cuenta con información de registro para estos aspectos.

Esto abona a la conclusión y recomendación que se fortalezcan los sistemas de información regular, en este caso de TBC y también para todas las patologías de vigilancia epidemiológica en el país, mediante el fortalecimiento de los mecanismos de denuncia, concentración y procesamiento de información, sin dejar de acciones de estímulo al desarrollo de estudios epidemiológicos y operacionales con metodología rigurosa para el análisis de los datos y la obtención de conclusiones valiosas para la acción.

Finalmente, se ponen en consideración para la discusión algunos elementos de decisiones operativas para el desarrollo del estudio que pueden tener influencia en los resultados.

La primera de ellas es la definición de controles con criterios de inclusión diferentes (menos rigurosos) que los usados para los casos. Como se mencionó, se incluyeron como controles los casos de TBC Sensible que se definen como sensibles por el hecho haber iniciado tratamiento como TBC confirmada pero que completaron o terminaron el tratamiento de TBC sin recaídas ni cambios de categoría de tratamiento. Por otro lado, para los casos de TBC MDR se utilizó el criterio de confirmación de laboratorio, que podría haber sido también utilizado para TBC Sensible.

La decisión de utilizar un criterio operativo para los casos ya se mencionó en la sección de material y métodos, y se basa en la definición operacional de caso sensible y sospecha de caso resistente, lo cual limitaría la posibilidad de comparación de algunos factores de riesgo entre casos y controles si se tomara la confirmación de sensibilidad por el laboratorio (VIH, alojamiento carcelario, antecedentes de tratamiento), y las diferencias de disponibilidad de test de sensibilidad entre provincias que también produciría un sesgo de selección si se aplicara el criterio con base en confirmación por laboratorio.

No obstante la definición operativa adoptada, es posible y por ende debe mencionarse que exista sesgo en la selección de controles, con un riesgo cierto de incluir entre los controles pacientes que al no tener confirmado el hecho de ser sensibles sean resistentes. Es decir existe un riesgo de sesgo de incluir casos como controles.

A pesar de este sesgo, por supuesto indeseable, se defiende la decisión operativa tomada con base en lo mencionado anteriormente, pero también con base en el supuesto que en caso que se incluyeran casos como controles y esto fuera de significado, se estaría aplicando un sesgo

que tiende a disminuir las diferencias entre ambos grupos, reduciendo los OR y por ende reduciendo los riesgos, lo cual a la luz de los resultados no se observa.

Otro aspecto que merece ser mencionado y analizado es el apareamiento por año de notificación que se realizó entre casos y controles, que es el único que se aplicó en el estudio.

Como se sabe, metodológicamente el apareamiento elimina la posibilidad de comparación entre casos y controles de la variable que fue objeto de apareamiento, que en este caso es el año de notificación. No ha sido objeto de este trabajo realizar una comparación entre los años de notificación de casos y controles, y esto, eventualmente, puede conformar una limitación.

La base metodológica de este apareamiento fue la de minimizar el riesgo de variabilidad en los criterios técnicos y normativos de manejo de casos y controles que fueron modificándose a lo largo de los años y como el estudio incluye casos y controles tomados a lo largo de un número importante de años, se decidió controlar esta variable.

Por último, en virtud de las limitaciones de las fuentes de información que ya se mencionaron, el hecho de no poder incluir todas las variables predictoras propuestas introduce un riesgo de confusión residual que no está valorado en este estudio, y que podría ser objeto de un estudio y análisis posterior

Santa Fe, 10 de febrero de 2010

6. BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Alianza Alto a la Tuberculosis y Organización Mundial de la Salud. Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2006-2015. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006. Ginebra, 2006.
2. Donald PR, van Helden PD. The global burden of tuberculosis--combating drug resistance in difficult times. *N Engl J Med* 2009;360:2393-5.
3. Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Global burden and epidemiology of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2009;30:621-36, vii.
4. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2009. Geneva, 2009.
5. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4:325-33.
6. Bossio J, Arias S, Veronesi I, et al. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. Período 1980-2009. Departamento Programas de Salud. INER "Emilio Coni". ANLIS "Carlos G. Malbrán" Santa Fe, 2009.
7. Veronesi I, López R. Mortalidad por Tuberculosis en la República Argentina. Período 1980 – 2007. Departamento Programas de Salud. INER "Emilio Coni". ANLIS "Carlos G. Malbrán" Santa Fe, 2009.
8. Begum V, Van Der Werf MJ, Becx-Bleumink M, et al. Viewpoint: do we have enough data to estimate the current burden of tuberculosis? The example of Bangladesh
Point de vue: Avons-nous assez de données pour estimer la charge actuelle de la tuberculose? L'exemple du Bangladesh
Punto de vista: Tenemos suficientes datos para estimar la actual carga de tuberculosis? El ejemplo de Bangladesh. *Tropical Medicine & International Health* 2007;12:317-22.
9. Dye C, Bassili A, Bierrenbach AL, et al. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes. *Lancet Infect Dis* 2008;8:233-43.
10. van der Werf MJ, Borgdorff MW. Targets for tuberculosis control: how confident can we be about the data? *Bull World Health Organ* 2007;85:370-6.
11. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677-86.
12. van der Werf MJ, Borgdorff MW. How to measure the prevalence of tuberculosis in a population. *Trop Med Int Health* 2007;12:475-84.
13. Chaulet P, Raviglione M, Bustreo F. Epidemiology, control and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs* 1996;52 Suppl 2:103-7; discussion 7-8.
14. Villarino ME, Geiter LJ, Simone PM. The multidrug-resistant tuberculosis challenge to public health efforts to control tuberculosis. *Public Health Rep* 1992;107:616-25.
15. Chiang CY, Yew WW. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:304-11.
16. WHO/IUATLD. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Fourth Global Report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007. 2008.
17. Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 1997;176:637-42.
18. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV-negative patients, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2003;9:965-9.
19. Estudio Nacional de Resistencia a Drogas Antituberculosas. Argentina 2005-2006. Servicio de Micobacterias. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Carlos G. Malbrán". Buenos Aires, 2007.
20. Caminero Luna JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. 2003. 2003.
21. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, et al. MDR tuberculosis--critical steps for prevention and control. *N Engl J Med*;363:1050-8.
22. Coker RJ. Review: multidrug-resistant tuberculosis: public health challenges. *Trop Med Int Health* 2004;9:25-40.
23. Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J* 2006;28:980-5.
24. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.: World Health Organization, 2008.
25. Aziz MA, Laszlo A, Raviglione M, et al. Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis. World Health Organization - International Union Against TB and Lung Disease, 2003.

26. Loddenkemper R, Hauer B. Drug-resistant tuberculosis: a worldwide epidemic poses a new challenge. *Dtsch Arztebl Int*;107:10-9.
27. Palmero DJ, Laniado Laborin R, Caminero Luna JA. [Latin American guidelines for the diagnosis and management of drug-resistant tuberculosis]. *Arch Bronconeumol* 2008;44:578.
28. Chiang CY, Centis R, Migliori GB. Drug-resistant tuberculosis: Past, present, future. *Respirology*.
29. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61:158-63.
30. Calver AD, Falmer AA, Murray M, et al. Emergence of increased resistance and extensively drug-resistant tuberculosis despite treatment adherence, South Africa. *Emerg Infect Dis*;16:264-71.
31. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:887-93.
32. Vashakidze L, Salakaia A, Shubladze N, et al. Prevalence and risk factors for drug resistance among hospitalized tuberculosis patients in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1148-53.
33. Vazquez-Gallardo R, Anibarro L, Fernandez-Villar A, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in a low-incidence region shows a high rate of transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:429-35.
34. Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? *J Biosci* 2008;33:605-16.
35. Nathanson E, Lambregts-van Weezenbeek C, Rich ML, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1389-97.
36. Sistema Nacional de Vigilancia Salud. Modulo TBC - Guía Practica. INER "Emilio Coni". ANLIS "Carlos Malbran". Ministerio de Salud de la Nación. Santa Fe, 2009.
37. Tutorial de Manejo del Software. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS). Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA). Abril 2010. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud. Ciudad de Buenos Aires, 2010.
38. Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO, 2007.
39. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, et al. Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol* 1992;135:1042-50.
40. Armenian HK, Lilienfeld DE. Applications of the case-control method. Overview and historical perspective. *Epidemiol Rev* 1994;16:1-5.
41. Dye C, Maher D, Weil D, et al. Targets for global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:460-2.
42. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. 2006. 2006.
43. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344:1294-303.
44. Veronesi I, López R, Colombini R. Evaluación de Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar ED (+). República Argentina. 1980-2007. In: Argentina DPdSIECACMMdSdIN, ed, 2009.
45. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis*;14:382-90.
46. Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:869-77.
47. Andrews JR, Gandhi NR, Moodley P, et al. Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa. *J Infect Dis* 2008;198:1582-9.
48. Farnia P, Masjedi MR, Varahram M, et al. The recent-transmission of Mycobacterium tuberculosis strains among Iranian and Afghan relapse cases: a DNA-fingerprinting using RFLP and spoligotyping. *BMC Infect Dis* 2008;8:109.
49. Mlambo CK, Warren RM, Poswa X, et al. Genotypic diversity of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:99-104.
50. Veronesi I, López R, Colombini R. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. Período 1980-2008. Departamento Programas de Salud. INER "Emilio Coni". ANLIS "Carlos G. Malbrán" Santa Fe, 2009.
51. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-- worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301-5.
52. Andrews JR, Shah NS, Weissman D, et al. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLoS One*;5:e15735.
53. Silva JPLd, Travassos C, Miguel Murat de Vasconcellos, et al. Revisão sistemática sobre encadeamento ou linkage de bases de dados secundários para uso em pesquisa em saúde no brasil. *Cadernos Saúde Coletiva* 2006;14:27.
54. Denholm J. The most recent report from the World Health Organization found that, worldwide, approximately 5% of new tuberculosis cases are caused by multidrug-resistant strains (MDR TB). *J Travel Med*;17:216.
55. Tornieporth NG, Ptachewich Y, Poltoratskaia N, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in New York City, 1992-1994: implications for tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:528-35.

56. Barniol J, Niemann S, Louis VR, et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis* 2009;9:197.

Anexo 1: Ficha de registro de información

(modelo)

Datos de identificación			
Apellido y nombres			
DNI			
Fecha de notificación			
Datos demográficos			
Edad (años)			
Sexo (masc – fem)			
Migración (fecha y país)	____/____/____	País: _____	
Alojado en un establecimiento carcelario (nombre y lugar)	Nombre: _____ Lugar: _____		
Datos de residencia y ocurrencia			
Localidad de residencia			
Provincia de Residencia			
Institución			
Localidad			
Departamento/Partido			
Provincia			
Datos de la enfermedad			
Localización(es) principal(es)			
Antecedente de tratamiento	nuevo <input type="checkbox"/> recaída <input type="checkbox"/> fracaso <input type="checkbox"/> crónico <input type="checkbox"/> abandonos recuperados <input type="checkbox"/> otros retratamientos <input type="checkbox"/>		
VIH (si – no)			
Bacteriología			
Prueba de sensibilidad	Sensible	Resistente	Fecha de estudio
• S			
• E			
• Z			
• K			
• PAS			
• ETH			
• CS			
• OFX			
• CP			
Laboratorio de estudio			
Datos de tratamiento			
Esquema terapéutico inicial			
Fecha de Inicio			
Fecha de Finalización			
Modalidad			
Médico responsable			
Internación			
• Fecha			
• Lugar de internación			
Datos de resultado del tratamiento			
Controles bacteriológicos			
• Control 2 meses			
• Control 4 meses			
• Control 6 meses			
• Control posterior			
• Control posterior			
• Control posterior			
• Control posterior			
Resultado de tratamiento	Curado <input type="checkbox"/> Abandono <input type="checkbox"/> Fracaso <input type="checkbox"/> Traslado <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/>		

Anexo 2: Método de revisión y apareamiento (linkage probabilístico) puesto en marcha para la detección de tratamiento anterior de casos y controles de TBC.

a. Procedimiento general

El estudio llevado adelante se propuso entre sus objetivos evaluar el peso del antecedente de tratamiento previo de TBC en la existencia de TBC MDR, aspecto ya conocido como factor de riesgo de TBC MDR, pero con la expectativa de valorar si este factor de riesgo es constante o si es mayor o menor según la calidad de atención de los pacientes de TBC en el establecimiento donde se realiza la atención previa.

Para esto, se planteó como estrategia de trabajo la identificación de los casos y los controles con antecedentes de tratamiento previo al episodio que decidió su inclusión en el estudio, y a partir de esta identificación, la búsqueda en las bases de datos de notificación de casos (SNVS-TBC) que cuentan con información sobre establecimientos de atención y evaluación de tratamiento, de cada caso para ubicar el o los tratamientos anteriores que haya tenido e identificar el establecimiento donde lo realizó.

Esta estrategia de trabajo implicó 3 pasos:

a. Identificación de los casos con antecedentes de tratamiento:

Las bases de datos disponibles incluyen como una información de registro habitual de los casos, los antecedentes de tratamiento que los pacientes tienen, así que esta identificación fue inmediata

b. Búsqueda de los casos y controles con antecedentes de tratamiento para identificación de tratamiento anterior:

Se realizó la búsqueda de cada caso y control identificados con antecedentes de tratamiento, en las bases de datos anteriores a la notificación del caso (o control) para ubicar la notificación diferente de la actual que podía ser considerada como tratamiento previo. La búsqueda se realizó desde el momento de notificación (variable entre 2005 y 2009) para atrás, hasta 1995. Si bien las bases de datos cuentan con datos de identificación personal únicos como el DNI, este campo suele ser incompleto y mal llenado, de modo que para la búsqueda de casos y controles con tratamiento anterior, se decidió realizar una técnica de Linkage probabilístico, con mayor sensibilidad que el apareamiento determinístico aunque con menor especificidad. Se explica a continuación (en la sección siguiente) con más detalle, el procedimiento realizado para este linkage.

c. Cálculo del porcentaje de éxito en el del establecimiento de tratamiento anterior:

Una vez encontrados los casos y controles con antecedentes de tratamiento en sus episodios de tratamiento anterior, se identificó el establecimiento de tratamiento previo y se calculó para cada uno de los identificados el porcentaje de éxito en el tratamiento, para el conjunto de dos o tres años alrededor del tratamiento identificado.

Cada uno de los pasos se realizó sucesivamente, tomando decisiones operacionales según cada situación enfrentada.

Se explica en detalle el procedimiento seguido en la segunda etapa del trabajo, consistente en el linkage probabilístico de casos y controles con la información de las bases anteriores, a continuación.

b. Procedimiento de linkage probabilístico

Se contó con la base de datos de los casos y controles seleccionados por un lado (1.134 registros) y por otro, se elaboró una base de datos única con todos los casos notificados al sistema regular de notificación (SNVS-TBC) entre los años 1995 y 2008. Esta base de datos contó con un total de 173.662 registros.

Con la invaluable colaboración de la **Dra. Claudia Medina Coeli**, Profesora Adjunta del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Rio de Janeiro e investigadora del Instituto de Estudios de Salud Colectiva de dicha Universidad, quien llevó adelante el procedimiento de linkage, se realizó el cruce probabilístico de ambas bases de datos para el total de los casos y controles seleccionados, tanto para identificar los casos con tratamiento previo consignado y su tratamiento anterior, como para identificar casos y controles que aunque no tuvieran consignado el antecedente de tratamiento previo efectivamente estuvieran notificados con anterioridad.

El linkage de bases de datos fue realizado empleando el programa RecLink III (1), que implementa el método de linkage probabilístico de registros (2). Inicialmente fue hecha una padronización de las bases de datos con vistas a minimizar la ocurrencia de errores durante el proceso de apareamiento de registros. Como ejemplos de las rutinas aplicadas en esta etapa son la transformación de todos los caracteres alfabéticos de la forma minúscula para la mayúscula y la eliminación de caracteres de puntuación y de espacios en blanco al inicio de los campos. En esta también fueron creados códigos fonéticos “soundex” del primero y el último nombre de cada paciente.

Se empleó una estrategia en cuatro pasos aplicándose las siguientes claves:

- a. paso 1 - soundex del primer nombre y del último nombre + sexo;
- b. paso 2 - soundex del primer nombre + sexo,
- c. paso 3 - soundex del último nombre + sexo.

Los campos usados para el apareamiento fueron: nombre completo, comparado por medio del algoritmo basado en la distancia de Levenshtein, y edad, comparado por el algoritmo de la diferencia.

Los criterios empleados para considerar concordancia fueron la similitud de por lo menos 85% para el nombre y una diferencia de un máximo de dos años en el año de nacimiento o la edad.

Para cada par posible de ser obtenido, fueron calculados scores a partir de la suma de los pesos de concordancia y discordancia, atribuidos a la comparación de campos. Los pesos de concordancia e discordancia son representados respectivamente por $\log_2(m/u)$ e $\log_2[(1-m)/(1-u)]$; donde “*m*” es la probabilidad del campo de concordar dado que sea un par verdadero y “*u*” es la probabilidad del campo de concordar dado que sea un par falso. Los valores de los parámetros de apareamiento “*m*” fueron estimados empleando la clave de del paso 1, siendo utilizada una rutina basada en el algoritmo EM (Expectation Maximization) (3). Para a el parámetro “*u*”, el programa RecLink III crea una matriz teórica con todos los links posibles de ser obtenidos en el procedimiento, siendo, entonces, extraída una muestra aleatoria de esos links y estimada la frecuencia de concordancia por azar. Los valores estimados fueron:

- nombre completo – $m=0,987$, y $u=0,768$;
- edad – $m=0,998$ e $u=0,00004$.

De esa forma, los valores de score varían entre -15,15 (discordancia en ambos campos) y 18,41 (concordancia en ambos campos).

Una vez aplicado el procedimiento de linkage y sobre los pares encontrados, fueron revisados manualmente todos los link. Para esto se revisaron los supuestos pares ordenadas según nivel de score de mayor a menor y se aplicaron criterios de revisión básicos con los siguientes puntos:

- a. Si el caso coincidía en nombre y apellido, edad adecuada (diferencia de no más de 2 años entre bases, considerando la diferencia de años de ambas bases) y lugar de residencia (Depto y Provincia), se consideró como par.
- b. Si no coincidía lugar de residencia, pero la diferencia de años era razonable y el resto de la información también era compatible, se consideró como par.
- c. Si la diferencia de años era alta y el apellido y nombre no era común, se considero como no par.
- d. Si los tres puntos no coincidían (edad, depto y provincia) se consideró no par.

Se decidió, con posterioridad a la selección de pares, eliminar los casos que tuvieran diferencia entre la notificación incluida en la base de datos de casos y controles y la elaborada para la búsqueda de pares de 9 meses o menos, por considerar que no serían retratamientos sino continuidad de la evolución del mismo caso.

c. Bibliografía del Anexo 2:

- (1) Camargo Jr. KR, Coeli CM. Reclink: aplicativo para o relacionamento de banco de dados implementando o método probabilistic record linkage. Cad Saúde Pública 2000; 16: 439-47.
- (2) Camargo Jr & Colei CM Reclink 3: uma versão nova do programa que implementa a técnica de associação probabilística de registros. Cadernos de Saúde Coletiva (UFRJ) 2006; 14: 399-406.
- (3) Junger, WL. Estimação de parâmetros em relacionamento probabilístico de banco de dados: uma aplicação do algoritmo EM para o Reclink. Cadernos Saúde Coletiva 2006; 14(2): 225-232.