

BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO PERIÓDICO



Ministerio de
Salud

Presidencia de la Nación



SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS

EDICIÓN ESPECIAL | 2009

AUTORIDADES

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina FERNÁNDEZ DE KIRCHNER

Ministro de Salud

Dr. Juan Luis MANZUR

Secretario de Programas Sanitarios

Dr. Máximo Andrés DIOSQUE

Subsecretaria de Prevención y Control de Riesgos

Dra. Marina KOSACOFF

Director de Epidemiología

Dr. Horacio ECHENIQUE

DIRECCIÓN POSTAL

Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación
Av. 9 de Julio 1925, Piso 9º - (C1073ABA) Cdad. Autónoma de
Buenos Aires, República Argentina

Boletín Epidemiológico Periódico Nro. 46
ISSN 1851-295X
ISSN 1851-4014 (en línea)

Publicación de la Dirección de Epidemiología del Ministerio
de Salud de la Nación

Impresión: Mayo/2011

Suscripción gratuita

Nota del editor

La Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación genera evidencias y las pone al alcance de aquellos que tienen que tomar decisiones así como también de la comunidad en general, tanto a través de publicaciones gráficas como electrónicas disponibles en el sitio Web del Ministerio de Salud de la Nación.

Estos boletines tienen formas diferentes según se aborden temas incorporados que involucran el análisis de la situación de salud en un determinado periodo de año y su valoración en su contexto histórico o de temas de coyuntura que se organizan a través de boletines especiales. Estos últimos dependen de las prioridades fijadas por las autoridades, así como de la relevancia epidemiológica de los eventos de salud y la magnitud e impacto en salud pública.

Mediante este boletín especial, la Dirección de Epidemiología y el Programa Nacional de Control de Tuberculosis, presentan la información disponible referida a la situación de tuberculosis para fortalecer a los equipos de salud de todos los niveles del sistema estimulando su utilización en el análisis a nivel local e impulsando el trabajo en equipos interdisciplinarios a través de una visión integral del proceso salud – enfermedad – atención, que ayuden a implementar medidas para controlar su transmisión y diseminación en la comunidad.

Esperamos contar con la participación de nuestros lectores mediante la publicación de artículos y experiencias o a partir de sus sugerencias para mejorar el boletín.

INDICE

SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS

Editorial	5
Situación de la Tuberculosis	7
Notificación de casos de Tuberculosis	13
Mortalidad por Tuberculosis	25
Tuberculosis multidrogorresistente y extensamente drogorresistente: pautas terapéuticas	35

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

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

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

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

En 1993 el Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS declaró a esta enfermedad una emergencia mundial, y empezó a promover la estrategia TAES/DOTS como la más eficaz para luchar contra ella.

La OMS, en las correspondientes Asambleas Mundiales de la Salud, ha ido adoptando diversas resoluciones con objeto de intensificar la lucha contra la tuberculosis. Una de las estrategias fue la creación, en el año 2000, de la Alianza “Alto a la Tuberculosis”, como un movimiento mundial para acelerar la acción social y política encaminada a detener la propagación de la tuberculosis en el mundo.

La Alianza “Alto a la Tuberculosis”, ha desarrollado el

“Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2006-2015” que describe las medidas necesarias para desarrollar nuevos instrumentos contra la enfermedad y su aplicación en los países, con el objetivo, en consonancia con los Objetivos del Desarrollo del Milenio, de reducir para el 2015, la prevalencia y la mortalidad por tuberculosis a la mitad, en comparación con los niveles de 1990 y haber eliminado la tuberculosis como problema de salud pública para el año 2050.

Los seis componentes de la estrategia Alto a la Tuberculosis son:

1. Proseguir la expansión de un DOTS de calidad y mejorarlo, a través de:
 - Compromiso político para garantizar una financiación aumentada y sostenida.
 - Detección de casos mediante pruebas bacteriológicas de calidad garantizada.
 - Tratamiento normatizado, con supervisión y apoyo al paciente.
 - Sistema eficaz de suministro y gestión de los medicamentos.
 - Sistema de vigilancia y evaluación y medición del impacto.
2. Abordar la tuberculosis/VIH, la tuberculosis multirresistente y las necesidades de las poblaciones pobres y vulnerables.
3. Contribuir a fortalecer el sistema de salud.
4. Involucrar a todo el personal de salud.
5. Empoderar a los afectados por la tuberculosis y a las comunidades.
6. Posibilitar y promover la realización de investigaciones.

Para concretar la ejecución sostenible y la expansión de las actividades de control de la tuberculosis, es necesario fortalecer la detección de casos a través del rastreo de los pacientes “sintomáticos respiratorios” y el manejo adecuado de los contactos, mantener y ampliar los tratamientos supervisados (DOTS/TAES), garantizar la finalización de los tratamientos y desarrollar estrategias de prevención y control de la tuberculosis asociada al VIH. Para ello es necesaria la participación comunitaria y la colaboración entre los sectores públicos, privados y de la sociedad civil para asegurar accesibilidad al diagnóstico y tratamiento de TB de calidad y trabajar para revertir los determinantes sociales de esta enfermedad.

En este boletín especial dedicado a la Tuberculosis, se

presenta la situación de la tuberculosis en nuestro país, se describe quienes enferman, su asociación con VIH, la tasa de abandono del tratamiento, la tuberculosis multirresistente y la mortalidad específica, comparando las tasas de notificaciones según jurisdicciones, con el propósito de hacer reflexionar tanto a los equipos de salud, como a la comunidad en general sobre estrategias que permitan aumentar su prevención y control.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Control de la tuberculosis mundial: informe de la OMS 2002. OMS/CDS/TB/2002.295.
- Organización Mundial de la Salud. Un Marco Ampliado de DOTS para el Control Eficaz de la Tuberculosis. Ginebra, 2002.
- Organización Panamericana de la Salud. Plan Regional de Control de la Tuberculosis 2006-2015. Washington DC, 2006.
www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-reg-plan-2006-15.pdf
- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “E. Coni”. Informe de Tuberculosis en la Argentina.1980-2005. Programa Tuberculosis, Documento técnico. Agosto de 2006.
www.connmed.com.ar/instituciones/lalac.org.ar/revista/vol67/actualizacion_tuberculosis.pdf

SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS

Introducción

La tuberculosis continúa siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial y una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en muchos países; ocasiona el 25% de todas las muertes evitables en adultos, especialmente en el grupo etario de 15 a 50 años.

Este problema de salud presenta todavía marcadas diferencias regionales y nacionales, a pesar de los progresos logrados en las últimas décadas.

En 1991 durante la 44ª Asamblea Mundial de la Salud, en un momento en el que la enfermedad figuraba entre las 10 primeras causas de muerte y discapacidad y que estaba fuera de control en muchas partes del mundo, la OMS la declaró como una emergencia mundial. En dicha Asamblea se adoptó la resolución 44.8: “Programa para el control de la Tuberculosis”, en la que se establecían dos metas para el año 2000: detectar el 70% de los casos y curar el 85% de los enfermos bacilíferos con tuberculosis pulmonar. Al llegar el año 2.000 más de la mitad del planeta no había conseguido alcanzar esta meta, lo que evidencia lo difícil de su control.

La tuberculosis es una enfermedad muy antigua; se han encontrado referencias a la misma en escritos antiguos y lesiones de posible etiología tuberculosa en huesos de momias egipcias que datan de 3.700 años A.C. Por su parte, Hipócrates, en la antigua Grecia, la llamó con el término “*phthisis*”, haciendo referencia al carácter destructivo de la enfermedad.

La tuberculosis constituyó un grave problema de salud pública a partir de la Revolución Industrial, en forma secundaria al aumento de la población en las ciudades con la consecuente pobreza y la falta de higiene, lo que contribuyó, en gran medida, a su diseminación.

Durante los Siglos XVIII y XIX llegó a ser la causa de 25% de las muertes en los adultos de las ciudades de Europa occidental, y aunque se reconocía la enfermedad por sus síntomas se desconocía su etiología. Se la llamaba “gran peste blanca” y era considerada como una inevitable sentencia de muerte.

En 1865, años antes que Koch descubriera su agente

etiológico, el médico Jean Antoine Villemin demostró experimentalmente la transmisión de la misma al animal inoculando material purulento de humanos infectados a conejos de laboratorio. Por su parte en marzo de 1882, cuando la tuberculosis causaba la muerte a una de cada siete personas que vivían en los Estados Unidos y Europa, el Dr. Robert Koch anunció el descubrimiento de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, lo que constituyó el paso más importante para el control y la eliminación de esta enfermedad.

Los primeros tratamientos, previa aparición de la medicación, consistían en reposo, alimentación adecuada e internación en hospicios. La aparición de la medicación antituberculosa cambió la evolución de la enfermedad: en 1944 se demuestra la eficacia de la estreptomina y en 1952 se desarrolla la isoniacida con lo que la tuberculosis se convierte en una enfermedad curable en la mayoría de los casos. Posteriormente con el desarrollo de la rifampicina, en la década del 60, los regímenes terapéuticos se acortaron de forma significativa.

Sin embargo y a pesar de los progresos logrados, las características patológicas de la tuberculosis la convierten en una enfermedad sumamente compleja, una de las enfermedades más importantes y con serias repercusiones para la salud pública actual y futura. Entre los factores que contribuyen a esto se encuentran la pobreza, la desnutrición, la creciente resistencia a los antibióticos y la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana. Estos factores se están combinando de tal manera que se espera que en los próximos años, la tuberculosis haya causado la muerte a más de 40 millones de personas e infectado a más de cien millones, principalmente en los países en vías de desarrollo.

Agente causal

La tuberculosis es producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria intracelular de crecimiento lento que tiene ciertas características especiales que le confieren grandes diferencias con las bacterias convencionales como por ejemplo su capacidad de multiplicarse en el interior del fagosoma de los macrófagos, ambiente hostil para la mayoría de las bacterias.

El alto contenido en lípidos de su pared celular impide que

penetren los colorantes habituales: no son visibles con la tinción de Gram y una vez teñidas no se decoloran con una mezcla de alcohol y ácido (ácido-alcohol resistentes: BAAR) por lo que son necesarios colorantes especiales.

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

Resisten al frío, la desecación y la congelación, pero son muy sensibles al calor, la luz solar y a luz ultravioleta: el calor (>65° C durante 30 minutos) las inactiva.

El *Mycobacterium tuberculosis complex*, engloba a un grupo de micobacterias que presentan más de 95% de homología en su ADN e incluye además de *M. Tuberculosis* al *Mycobacterium bovis*, *M. BCG*¹, *Mycobacterium africanum*², *Mycobacterium microti*³ y *Mycobacterium canettii*. Si bien cualquiera de ellos puede producir la infección, la más frecuente es la enfermedad producida por el *M. tuberculosis*.

Estas diferentes micobacterias se identifican mediante la hibridación con una sonda de ADN común para todo el complejo, por lo que el aislamiento de cualquiera de ellas en muestras clínicas establece, por sí mismo, el diagnóstico de TB en el paciente. Sin embargo, si bien habitualmente se utiliza el término de *M. tuberculosis* como sinónimo de todo el complejo, existen características diferenciales importantes para el manejo de los pacientes como por ejemplo la resistencia a la pirazinamida del *M. Bovis*.

Mecanismo de transmisión

El mecanismo más habitual de transmisión es la vía aérea: en actividades cotidianas como el hablar, toser o reír, el paciente con tuberculosis pulmonar o laringea elimina pequeñas gotas, que para que puedan ser contagiosas, deben medir entre 1 a 5 micras de diámetro⁴ y contener entre 1

y 5 bacilos cada gota. Se ha calculado que un enfermo con baciloscopia positiva podría contagiar alrededor de 10-15 personas por año.

Una vez que son aspiradas, estas gotas llegan a los alvéolos donde encuentran las condiciones aptas para su desarrollo. Otro mecanismo de transmisión posible, pero controlado con la pasteurización de la leche, es la vía digestiva para el *M. bovis*. Las vías urogenital, cutáneo mucosa y la inoculación directa son excepcionales.

La aspiración de *M. Tuberculosis*, desencadena en los alvéolos una serie de respuestas tisulares e inmunológicas conocidas como primoinfección tuberculosa. Inicialmente los macrófagos eliminan un determinado número de micobacterias y se produce un foco de alveolitis exudativa. A veces la infección queda limitada a esta etapa y en otras ocasiones la infección se propaga por las vías linfáticas intrapulmonares hasta los ganglios regionales paratraqueales o mediastínicos originando el llamado complejo bipolar. También se pueden producir diseminaciones bacilares por vía hematogena a los segmentos apicales pulmonares, riñones, hígado y huesos que, por lo general, suelen controlarse localmente y que no tienen trascendencia clínica.

Entre las 2 y 10 semanas posteriores a la infección se pone en marcha una respuesta inmunológica celular desencadenada por los antígenos de la membrana y del citoplasma de las micobacterias, con la consiguiente liberación de citoquinas y la transformación de un gran número de macrófagos en células especializadas denominadas células epiteliales y células gigantes de Langhans. Este proceso lleva a la reabsorción del material y a la generación de una pequeña cicatriz fibrosa que generalmente se calcifica.

Si bien este evento pasa generalmente asintomático, en algunos casos deja como secuela una lesión detectable en la radiografía de tórax y la memoria inmunológica que se pone de manifiesto con la prueba de la tuberculina.

Sólo alrededor del 10% de las personas infectadas desarrollará la enfermedad. Entre aquellos pacientes que la desarrollen, la mitad lo hará a los pocos meses de la infección, mientras que el otro 50 % necesitará de un largo intervalo, que puede llegar a ser de varias décadas.

El riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa una vez

¹ Cepa variante de laboratorio utilizada en vacunación y en instilaciones vesicales en pacientes con neoplasia de vejiga.

² Causante de la tuberculosis en África tropical.

³ Causante de la tuberculosis en roedores, llamas y otros mamíferos.

⁴ Las partículas más grandes (> de 10 micrómetros) pueden caer al suelo o ser atrapadas por las barreras de defensa del árbol traqueobronquial si son inhaladas.

producida la infección, está determinado por la integridad del sistema inmunitario celular, por lo que las condiciones que generan una disminución transitoria o permanente de la misma facilitarían el desarrollo de la enfermedad. Dichas condiciones son conocidas como factores de riesgo.

Entre las condiciones más importantes se pueden mencionar:

- la edad: los niños menores de 2 años incrementan al doble el riesgo de progresión a enfermedad y los mayores de 60 años, la quintuplican,
- el estado inmunitario: la asociación con el VIH aumenta 117 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que si el paciente padece SIDA el riesgo se incrementa 170 veces,
- otras condiciones médicas como diabetes mellitus, silicosis, gastrectomía, neoplasias, desnutrición.

Aquellos pacientes bacilíferos, que además presentan tos intensa y no se encuentran en tratamiento o llevan menos de 15 días de iniciado el mismo y no se encuentran en aislamiento respiratorio o utilizando barbijo, son los que presentan mayor riesgo de contagiar a otros individuos. El riesgo de infección, además, se encuentra influido por la proximidad, el tiempo de exposición y condiciones de la vivienda, como por ejemplo ambientes mal ventilados.

Otro factor a tener en cuenta es la cantidad de bacilos que el paciente presente en su esputo: aquellos que presentan la baciloscopia positiva son los más contagiosos, mientras que aquellos a cuyo diagnóstico se arriba por cultivo y presentan baciloscopia directa negativa son menos contagiosos y los pacientes con formas extrapulmonares, usualmente no contagian. Los niños habitualmente no contagian: su tos es más débil y tienen menor producción de esputo.

Se estima que una persona con baciloscopia positiva no diagnosticada y no tratada contamina a entre 10 a 20 personas por año, dependiendo del ambiente y las características de los expuestos.

Formas clínicas

La mayoría de los casos de tuberculosis se localizan en el

pulmón (tuberculosis pulmonar). Sin embargo también se puede producir en otros órganos, y en ese caso se conoce como tuberculosis extrapulmonar.

La tuberculosis pulmonar es la más frecuente y la más contagiosa de las formas de tuberculosis y representa alrededor del 80 al 85% del total de los casos.

La Tuberculosis extrapulmonar aparece entre el 15 al 20% de todos los casos de tuberculosis. Las formas más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar son la pleural y la ganglionar, seguidas por la genitourinaria.

Situación Mundial

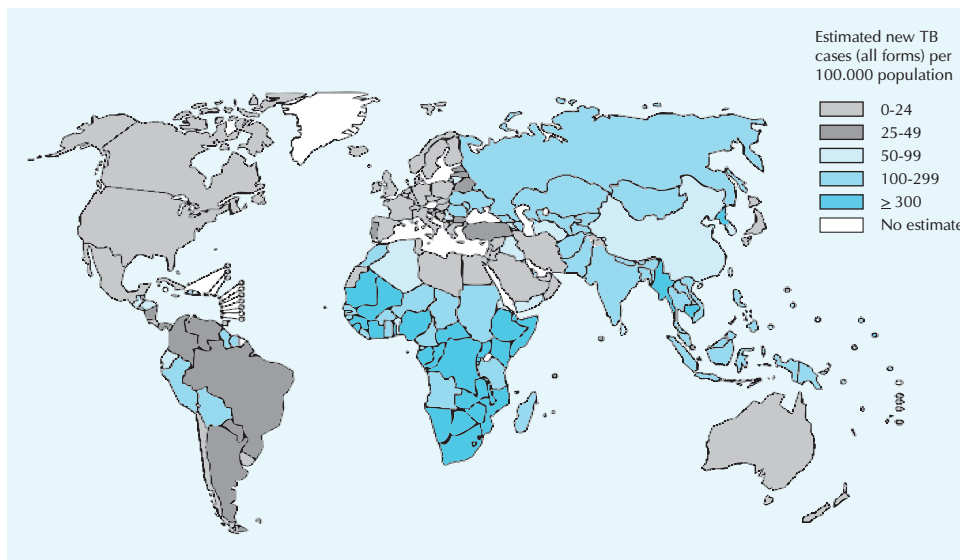
Según informes de la OMS, si bien el número absoluto de casos nuevos de tuberculosis está aumentando debido al crecimiento de la población, la tasa de incidencia está disminuyendo, aunque lentamente (menos del 1% al año). A nivel mundial la tasa de incidencia de tuberculosis habría alcanzado su pico alrededor de 2002.

Se calcula que más de 2.000 millones de personas, lo que corresponde a un tercio de la población mundial, están infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* de las que una de cada 10 contraerá tuberculosis activa en algún momento de su vida, sobre todo si están afectadas por el VIH.

De los 9,27 millones de casos nuevos de tuberculosis ocurridos en todo el mundo durante el 2007, el 80% se produjo en sólo 22 países. La mayoría se registraron en Asia (55%) y África (31%). Los cinco países con mayor número de casos en 2007 fueron la India (2,0 millones), China (1,3 millones), Indonesia (0,53 millones), Nigeria (0,46 millones) y Sudáfrica (0,46 millones). La coinfección con VIH estaba presente en el 15% de esos casos nuevos, es decir 1,37 millones eran VIH-positivos.

De los 15 países con las tasas de incidencia estimadas de tuberculosis más altas, 13 están en África, mientras que la mitad de los casos nuevos se producen en seis países asiáticos (Bangladesh, China, Filipinas, India, Indonesia y Pakistán).

Tasas estimadas de incidencia. Año 2008



Fuente: Global Tuberculosis Control Update to The 2009 Report, OMS

Durante el año 2007 murieron de tuberculosis 1,77 millones de personas lo que equivale a unas 4800 muertes al día; 456000 tenían coinfección con el VIH. Más de la mitad de esas muertes se produjeron en Asia.

Se calcula que en 2007 se produjeron unos 511.000 casos nuevos de tuberculosis multirresistente (TB-MR), el 85% de los cuales corresponden a 27 países, 15 de ellos de Europa. El 56% de los casos se produjo en China, la Federación de Rusia y la India. A finales de 2008, 55 países y territorios habían notificado al menos un caso de TB multiresistente.

La tuberculosis extremadamente farmacorresistente (XDR, del inglés extensively drug-resistant) aparece cuando surge resistencia a los fármacos de segunda línea. Es extremadamente difícil de tratar y se han confirmado casos en más de 50 países.

Principales factores que condicionan la situación actual de la tuberculosis en el mundo

Existen algunos factores que influyen para que la

tuberculosis persista como un problema de salud pública, entre los que se pueden citar:

Impacto de la epidemia VIH/SIDA

La infección por el VIH y la tuberculosis se potencian mutuamente. En África, la infección por el VIH es el factor aislado que más ha contribuido al aumento de la incidencia de tuberculosis desde 1990.

Tuberculosis fármaco resistente

El aumento de la resistencia a las drogas antituberculosas es un serio problema para el control de la tuberculosis a nivel mundial, sobre todo teniendo en cuenta que su tendencia está en aumento. Aunque por lo general tiene tratamiento, requiere quimioterapia prolongada de hasta dos años con fármacos antituberculosos de segunda línea, más caros que los de primera elección y con efectos secundarios más graves aunque controlables.

El desarrollo de resistencias fue reconocida tras la introducción del primer fármaco antituberculoso, la

estreptomycin, al final de los años 40. Tras la aparición de la resistencia a la monoterapia se comienza la utilización de la combinación múltiples fármacos, lo que constituye el tratamiento actual de la tuberculosis.

La resistencia en pacientes sin tratamiento previo, anteriormente llamada primaria o inicial, es la resistencia que aparece en pacientes que no han recibido tratamiento para TB con anterioridad o que han sido tratados durante menos de un mes. Supone una situación epidemiológica comprometida dado que implica que en la comunidad está ocurriendo transmisión de TB fármaco-resistente. Habitualmente se detecta luego del fracaso terapéutico, alarga el período de transmisión y puede amplificar las resistencias iniciales.

La resistencia en pacientes con tratamiento previo, anteriormente llamada adquirida, es la que aparece en pacientes que han realizado tratamientos antituberculosos anteriores cuya duración fue igual o mayor a un mes. Su ocurrencia es más probable que la de la resistencia entre pacientes sin tratamiento previo. La resistencia en pacientes antes tratados es un indicador más coyuntural, dado que puede disminuirse más fácilmente que la resistencia inicial mejorando la utilización del DOTS/TAES y utilizando el cultivo y antibiograma.

La tuberculosis fármaco resistente puede dividirse, según el grado y perfil de resistencia en:

- **TB monorresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente a un solo fármaco. La monoresistencia a isoniácida y estreptomycin son las más frecuentes. Es particularmente peligrosa la monoresistencia a rifampicina, dado que luego de un tratamiento estándar tiene altas posibilidades de evolucionar a multiresistencia, con el consecuente fracaso terapéutico.
- **TB polirresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente a un mínimo de dos fármacos, pero sin comprender simultáneamente a isoniácida y rifampicina.
- **TB multiresistente (TBMR):** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente como mínimo a isoniácida y rifampicina.
- **TB extensamente resistente (TBXDR):** término divulgado en 2006. Ha variado su definición pero se refiere a resistencia a fármacos de primera línea (isoniácida y

rifampicina como mínimo) más algún inyectable de los siguientes: Kanamicina, Amikacina o Capreomicina y una fluoroquinolona como mínimo. El término hace referencia a la mayor gravedad clínica y epidemiológica de esta forma de TB por las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea.

- **TB totalmente resistente (TBTR):** Se refiere a la resistencia a todos los fármacos de primera línea y a los grupos de segunda línea (fluoroquinolonas, inyectables, tiamidas, cicloserina y PAS).

Fallo en los programas de control de la tuberculosis

Esto ocurre cuando los programas de control no consiguen la curación de los casos y la detección precoz de los enfermos bacilíferos, con la consecuente persistencia de los casos infectantes en la comunidad.

Condiciones socioeconómicas

Se puede considerar a la tuberculosis como un parámetro de desarrollo y situación de desigualdad y de pobreza, ya que las tasas de tuberculosis aumentan entre la población que se sitúa por debajo del nivel de pobreza. Un factor importante para la persistencia de la endemia tuberculosa lo constituye el hecho de que, cada año, la franja económica entre los países más ricos y los más pobres sigue incrementándose.

Movimientos poblacionales

Los movimientos migratorios masivos desde países con alta prevalencia de tuberculosis a otros de baja prevalencia, han sido uno de los condicionantes fundamentales para que las tasas de tuberculosis en los países industrializados hayan visto modificada la curva de descenso de la incidencia de tuberculosis.

Situación en Argentina

En la Argentina se notifican alrededor de 10.000 nuevos casos por año; y mueren alrededor de 800 personas por esta enfermedad.

Sin embargo es de hacer notar que la distribución de los casos es desigual: la mayoría de los casos se concentran en determinadas provincias como Jujuy y Salta, provincias en las que la cantidad de casos por número de habitantes

triplica al promedio nacional. Al interior de las diferentes Jurisdicciones, también la distribución es desigual en los diferentes departamentos.

La situación en Argentina también se ha visto agravada en los últimos años con la irrupción del VIH/ SIDA y con la resistencia a fármacos. En los últimos años el número de casos identificados de tuberculosis multirresistente se ha incrementado, existiendo evidencia de contagio y diseminación en la población, en especial en grupos de alto riesgo (cárceles, VIH-Sida).

A continuación se presentará la situación de la tuberculosis en nuestro país, tanto a total país como a nivel de las diferentes jurisdicciones.

Bibliografía

- Caminero, José A., Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. *Medicina Clínica (Barcelona)*.2010; 134(4):173-181
- Dorronsoro, L, Microbiología de la tuberculosis, *Anales del Sistema Sanitario Navarra*, 2007 Vol. 30, Suplemento 2.
- Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO/HTM/TB/2009.426.Disponible en www.who.int/tb/publications/global_report
- M. C. Bermejo, I. Clavera, F. J. Michel de la Rosa, B. Marín, Epidemiología de la tuberculosis, *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2007 Vol. 30, Suplemento 2 www.cfnavarra.es/salud/anales
- Palmero, DJ, Laneado Laborín R, Jave O, Barrera L, Dalcolmo M, Rodríguez M, Caminero JA y col. Guías Latinoamericanas de Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Fármacorresistente.
- Pérez Arellano, José Luis, Sáenz Pelaez, Oscar, Hernández-Cabrera, Michele, Moreno Maroto Alfonso Ángel, Situación actual y perspectivas clínicas de la Tuberculosis. *Problemas terapéuticos. Enfermedades Emergentes* 2005; 7(1):6-11
- Ruiz Manzano, Juan. Situación actual de la tuberculosis. *Anales Pediatría* 2007; 66 (Supl 2):36-7
- World Health Organization Treatment of tuberculosis Guidelines Fourth edition. 2010.

NOTIFICACIÓN DE CASOS DE TUBERCULOSIS EN ARGENTINA, 1980 - 2008

GARCILAZO D.¹, VERONESI I.², COLOMBINI R.³, LÓPEZ R.⁴, ZERBINI E.⁵

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa producida por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* cuya transmisión se produce fundamentalmente por vía aérea luego de la inhalación y su llegada a los pulmones. En Argentina son notificados al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni” (INER) aproximadamente 10.000 casos de TB al año. Durante 2008 se registró el menor número de casos de TB y la tasa de notificación fue la más baja en los últimos 20 años (26,3 casos por 100.000 habitantes). Más de la mitad de los casos notificados de TB correspondieron a personas mayores de 15 años con formas pulmonares confirmadas por ED(+). A pesar de que la TB afectó a todos los grupos de edad fueron los adultos jóvenes los que presentaron las mayores tasas de notificación.

La diferencia en la tasa de notificación entre las provincias sigue siendo acentuada. En efecto, existen provincias con tasas considerablemente superiores a la media nacional y provincias que no superan los 10 casos por 100.000 habitantes. Por otro lado, los departamentos con una mayor proporción de población en situación de extrema pobreza continúan siendo los más azotados por la TB.

La pandemia del VIH es otro factor que impide lograr el control más efectivo de la TB en el país. Todos los años se notifican casos de TB con infección por VIH, en su mayoría correspondientes a los grupos de edad económicamente activos.

El presente documento contiene el análisis de los casos

de TB notificados durante el período 1985 – 2008. Dicha información fue generada en los servicios de salud de las 24 jurisdicciones de la República Argentina que diagnosticaron y notificaron los casos al INER durante este período. La información que se expone en el siguiente documento se recolectó y sistematizó hasta el 31 de octubre de 2009 en el Departamento Programas de Salud del mencionado Instituto.

Localización y confirmación bacteriológica

En 2008 se notificaron 10.452 pacientes afectados de TB en todo el país, lo que representó la tasa más baja desde 1985 con 26,3 casos cada 100.000 habitantes. El 88% de los casos (9.163) fueron clasificados como pacientes sin tratamiento antituberculoso previo o que completaron el tratamiento, se curaron y volvieron a padecer la enfermedad.

La localización en el parénquima pulmonar de la lesión tuberculosa se notificó en 8.736 casos (83,6%) y se confirmó bacteriológicamente en aproximadamente el 70% de los pacientes. En 5.469 pacientes (62,6%) la confirmación se obtuvo por la presencia del bacilo en el frotis de esputo y en el resto, 530 (6,1%), mediante el cultivo. Durante este año más de la mitad de los casos notificados de TB (5.278) correspondieron a personas mayores de 15 años con formas pulmonares confirmadas por ED (+) y por tanto con una alta capacidad de transmitir el bacilo a la población sin la enfermedad.

Se notificaron 1.623 (15,5%) casos de localización extrapulmonar. La afectación pleural (46,8%) y ganglionar (18,2%) fueron las lesiones más frecuentes. La TB meníngea se presentó en 101 casos (26 casos menos que en 2007), de los cuales 5 correspondieron a menores de 5 años. Este número de casos de TB meníngea en menores de 5 años fue el número más bajo notificado en los últimos años. (Figura 1).

¹ Médico del Departamento de Programas de Salud del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni” (INER).

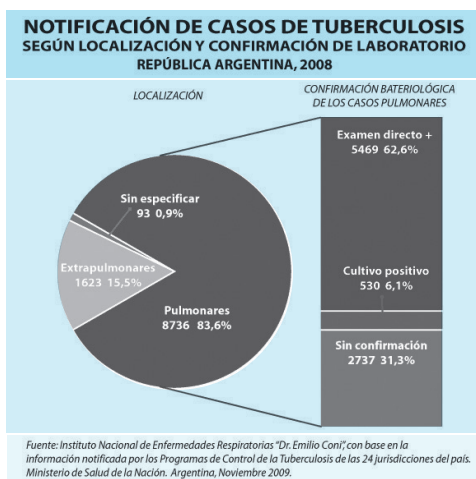
² Lic. en Enfermería del Departamento de Programas de Salud del Inst. Nac. de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”(INER).

³ Técnico del Departamento de Programas de Salud del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni” (INER)

⁴ Técnica del Departamento de Programas de Salud del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni” (INER)

⁵ Directora del Inst. Nac. de Enf. Resp. “Dr. Emilio Coni” (INER).

Figura 1

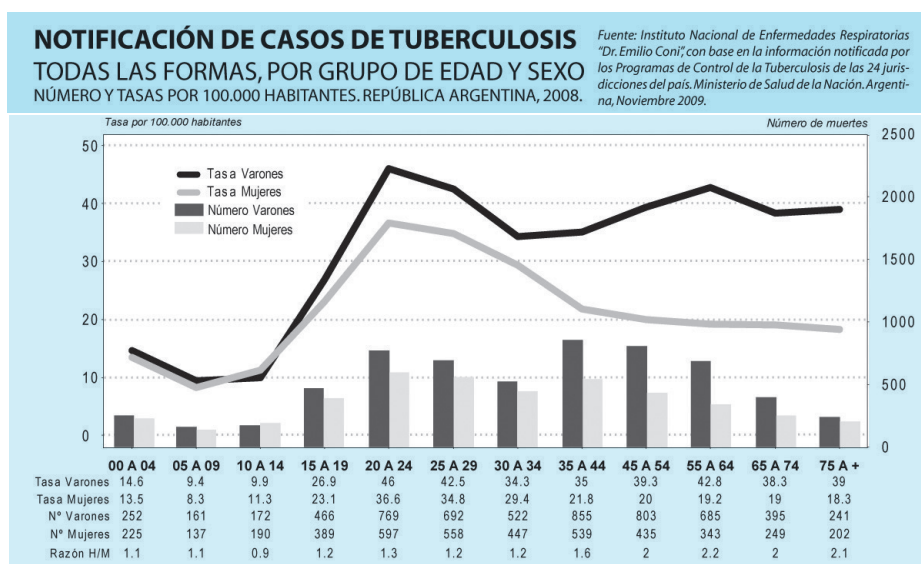


Distribución por grupos de edad y sexo

La TB afecta a todos los grupos de edad, sin embargo son los adultos jóvenes los que presentan las mayores tasas de notificación. Durante 2008 en el país el 70% de los casos notificados tenía entre 20 y 64 años. La tasa específica para el grupo de 20 a 24 años fue la más alta (41,4 casos por 100.000 habitantes). Esto, que indica transmisión actual de la enfermedad, puede estar influenciado por una alta prevalencia de la TB en el país en los últimos 20 años, además de la contribución del VIH que afecta principalmente a estos grupos etáreos. Los niños presentan tasas de notificación bajas en relación a los demás grupos de edad ya que sólo el 11% de los casos correspondió a menores de 15 años. En particular el grupo de 5 a 14 años aportó muy pocos casos (660) durante el año en comparación con los demás grupos.

Respecto a la distribución por sexo, la notificación de casos de TB es más frecuente en varones que en mujeres. Durante el año, el 60% de los afectados fueron del sexo masculino. La diferencia del riesgo de contraer la enfermedad entre varones y mujeres es notable a partir de los 15 años de edad, llegando a representar el doble del riesgo para los varones a partir de los 45 años. (Figura 2)

Figura 2



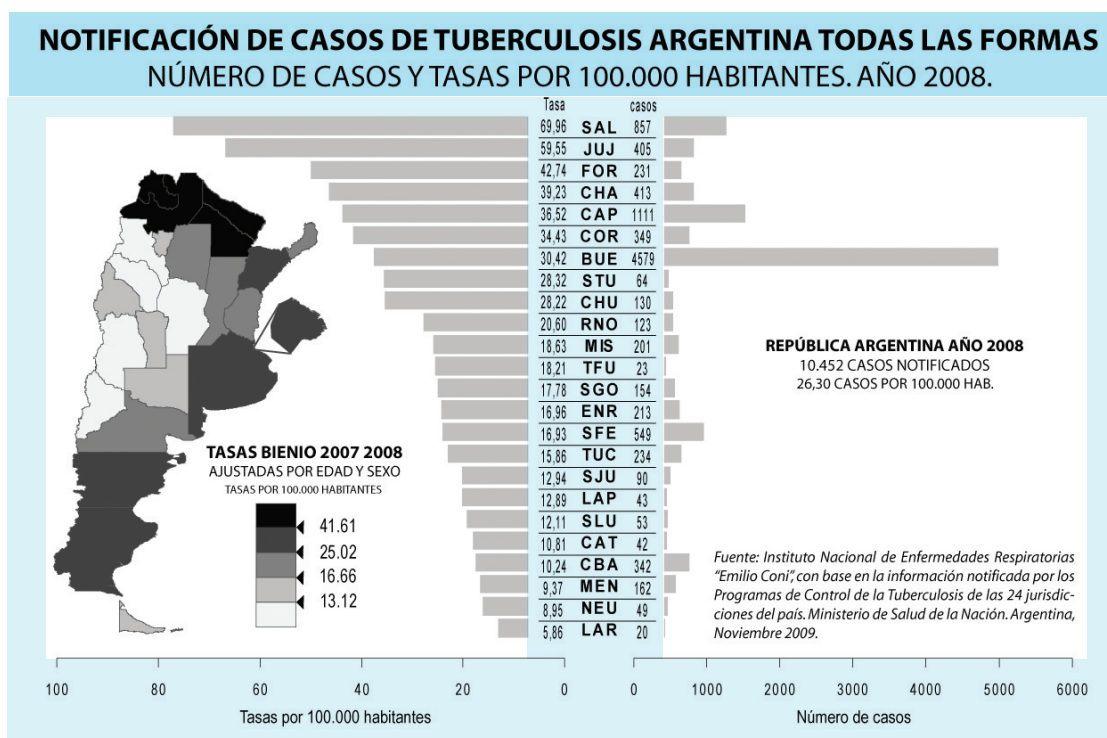
Distribución por jurisdicción

Si bien en todas las jurisdicciones del país la TB continúa siendo un problema, la distribución tanto de casos como de tasas de notificación es heterogénea. En efecto, existen provincias con tasas considerablemente superiores a la media nacional (26,3 casos cada 100.000 habitantes) como Salta, Jujuy, Formosa y Chaco que presentan tasas entre 40 a 70 casos cada 100.000 habitantes y provincias con tasas que no superan los 10 casos por 100.000 habitantes como Mendoza, Neuquén y La Rioja. Es así que Salta tiene un riesgo 10 veces mayor de tener casos de TB que la provincia de La Rioja.

La distribución geográfica muestra regiones cuyas jurisdicciones presentan tasas de notificación más altas respecto del promedio nacional, como son aquellas ubicadas en el norte del país. La zona centro oeste parecería ser la menos afectada por la TB de acuerdo a la notificación de casos. El litoral, Buenos Aires y sur del país presentan tasas de notificación similares al promedio nacional.

La disparidad respecto de la distribución del número de casos es notable debido a la distribución de la población. Es así como la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la Provincia de Buenos Aires aportan más de la mitad de las notificaciones de todo el país. Salta no sólo presenta una tasa muy alta de notificación de casos sino que también el número de casos es el más alto después de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Provincia de Buenos Aires. (Figura 3)

Figura 3



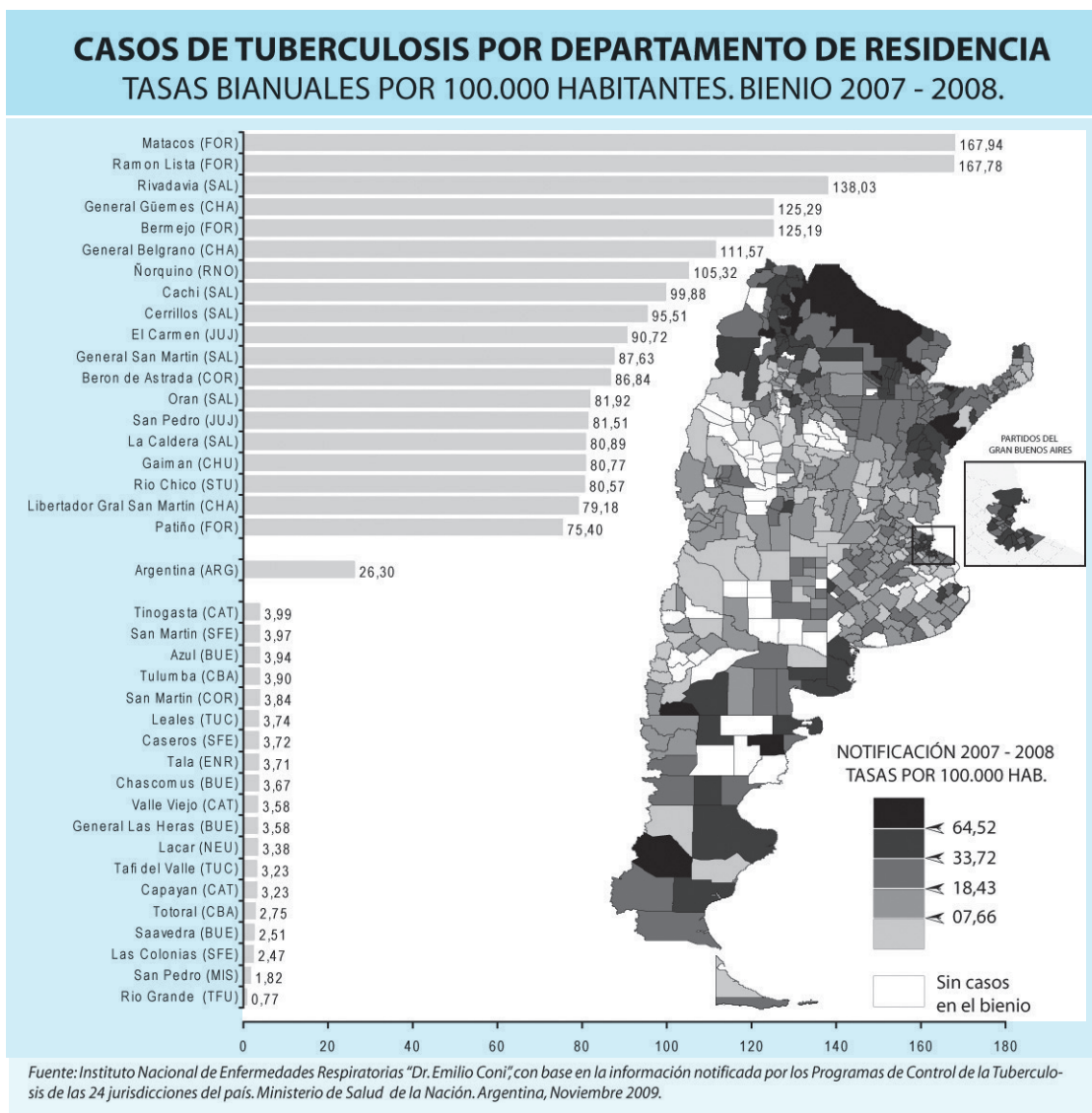
Distribución por departamentos

Similar a lo que ocurre entre las jurisdicciones también se observan diferencias importantes en la distribución de la notificación de casos por departamentos. Durante el bienio 2007 – 2008 algunos departamentos notificaron tasas superiores a los 150 casos por 100.000 habitantes. Si agrupamos los 19 departamentos con tasas más altas en el bienio, juntos presentan una tasa de notificación promedio de 94,2 casos cada 100.000 habitantes mientras que los departamentos con tasas más bajas presentaron

una tasa de notificación promedio de 3,2 casos cada 100.000 habitantes. Esto indicaría que el riesgo de contraer TB en los departamentos con tasas más altas es aproximadamente 30 veces superior al que tienen los de tasas más bajas. En el otro extremo, en 63 departamentos no hubo notificación de casos durante el bienio 2007–2008.

Estas diferencias se acentúan hacia el interior de las jurisdicciones ya que coexisten en la misma jurisdicción departamentos con tasas superiores a los 60 casos por 100.000 habitantes con departamentos sin casos notificados durante el bienio. (Figura 4)

Figura 4

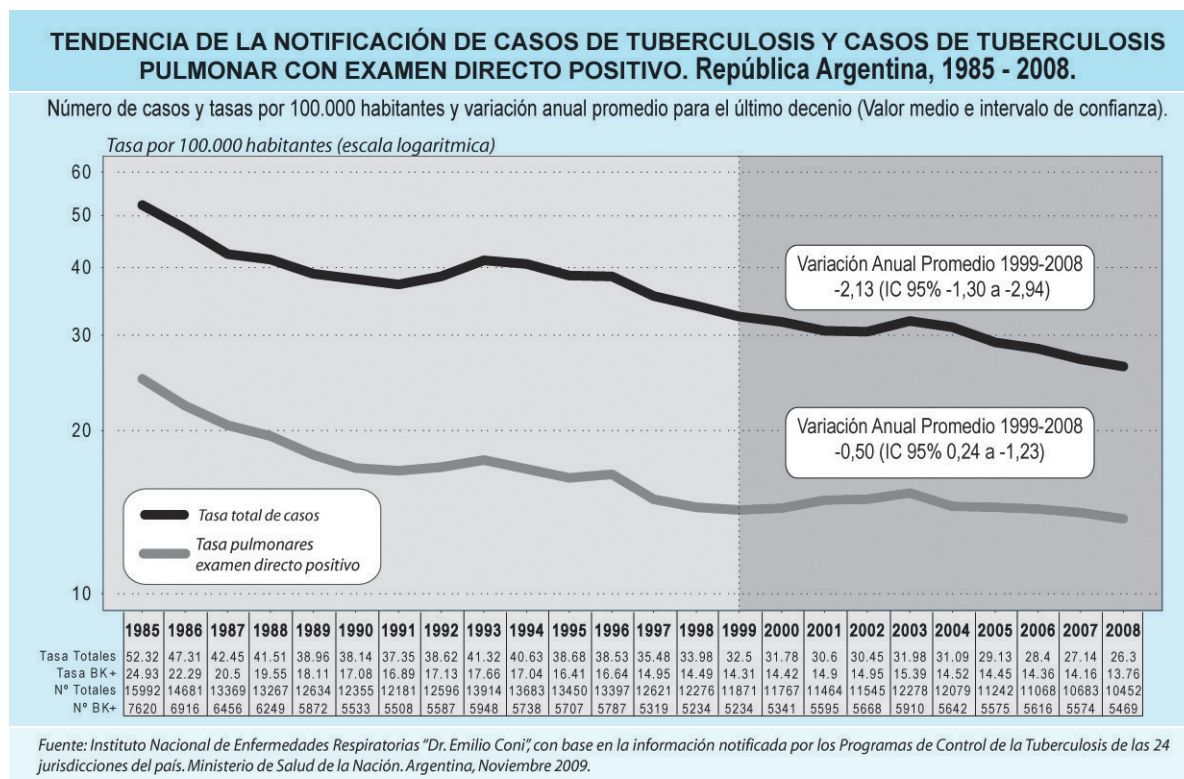


Tendencia de notificación de casos de TB totales y pulmonares con ED (+)

El número de casos notificados en 2008 es el más bajo desde 1985. Además, es el cuarto año consecutivo desde 2003 en el

cual la tasa de notificación disminuye. Durante el último decenio la tasa de notificación de casos descendió en promedio 2,13% por año [IC 95% -1,30 a -2,94] (figura 5). Como resultado de esta variación anual la tasa de notificación de 2008 se redujo un 11,2% con respecto a 2000. Sin embargo, no parece suceder lo mismo con los casos pulmonares con ED (+). En estos últimos, si bien se observa un leve descenso, éste no es tan marcado como el anterior (variación anual promedio = -0,50 [IC 95% +0,24 a -1,23]). La importancia de los casos pulmonares con ED (+) radica en que son los de mayor potencial para transmitir la enfermedad. Este comportamiento de la tendencia durante el período puede ser atribuido, entre muchos factores, a una mayor incidencia de casos graves, un mayor descenso en el grupo de menores de 15 años respecto de los demás grupos etáreos (en este grupo la confirmación bacteriológica es mucho más baja) o una mejora en las actividades de diagnóstico bacteriológico de la red de laboratorios. (Figura 5).

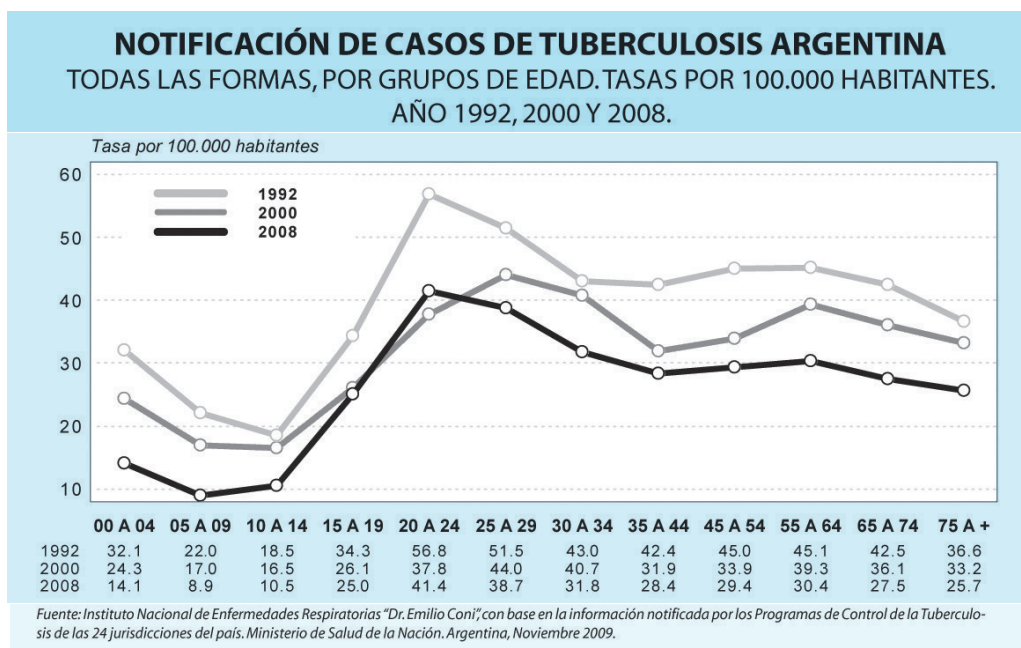
Figura 5



Tendencia de la notificación por grupos de edad

En el período 1992 - 2008 el número de casos notificados descendió en la mayoría de los grupos de edad principalmente en los menores de 15 años. No obstante, la tasa específica para el grupo de 20 a 24 años aumentó constantemente a partir del 2000. Más específicamente, durante el período 2000-2008 todos los grupos de edad presentaron una variación anual promedio de la tasa específica de notificación descendente, con excepción de la tasa de notificación del grupo de 20 a 24 años para el cual, en promedio, la tasa aumentó el 1% anual. Esto podría ser el reflejo de la prevalencia de la TB en los últimos 20 años ya que los casos de este grupo de edad corresponden a personas infectadas durante dicho período. También la prevalencia del HIV – SIDA en los grupos de edad económicamente activos podrían contribuir a este comportamiento (Figura 6).

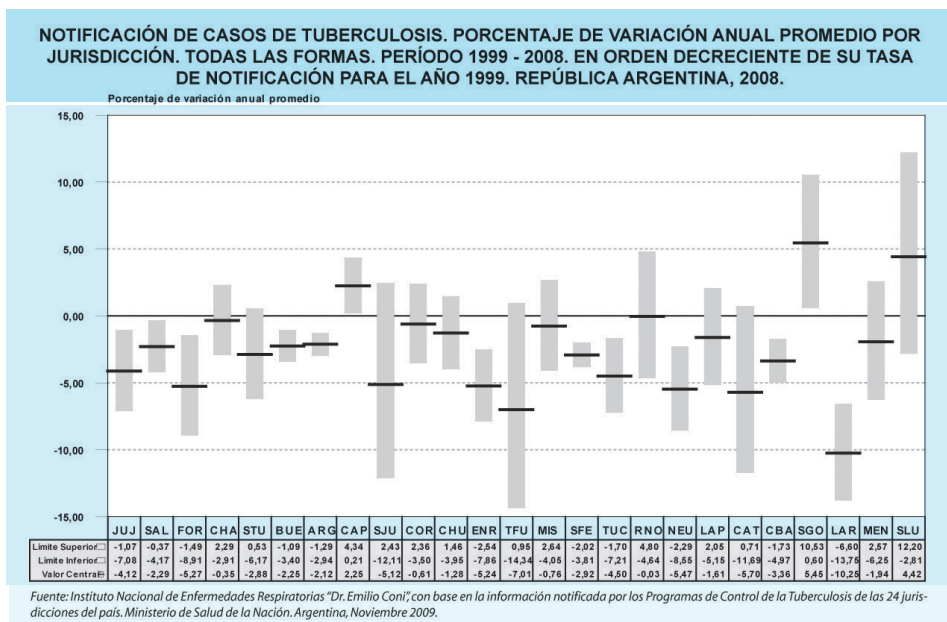
Figura 6



Tendencia de la notificación de casos por jurisdicción

En promedio la notificación de casos de TB ha descendido en el país; sin embargo, al igual que la distribución geográfica, el comportamiento de las tasas de notificación ha sido diverso en las 24 jurisdicciones a lo largo del tiempo. Es así que la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Santiago del Estero han tenido un ascenso considerable de la tasa de notificación de casos de TB en los últimos 10 años. Por el otro lado, 11 jurisdicciones tuvieron un descenso importante de la tasa de notificación de casos en el último decenio, entre las cuales tres tenían las tasas más altas del país en 1999 (Jujuy, Salta y Formosa) (Figura 7).

Figura 7

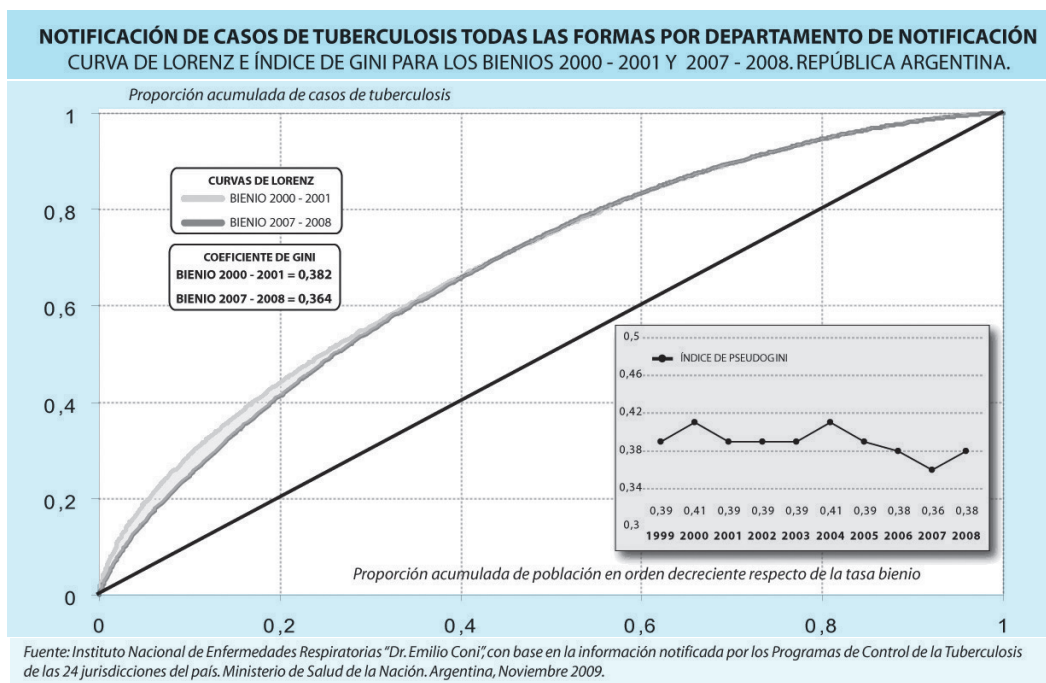


Desigualdades en la distribución de la notificación de casos según departamentos

Existe una gran disparidad respecto de la situación de la TB en los departamentos del país. Durante el bienio 2007 – 2008, 77 departamentos con tasas mayores a 38 casos de TB por 100.000 habitantes concentraron el 20% de la población del país y notificaron el 42% de los casos de TB. La tasa de estos departamentos promedió los 52,1 casos cada 100.000 habitantes. Por otro lado, 204 departamentos con tasas menores a 10,6 casos por 100.000 habitantes concentraron el 20% de la población pero sólo notificaron el 5,1% de los casos de TB. La tasa de estos departamentos promedió los 6,8 casos por 100.000 habitantes. Por lo tanto, el 20% de la población con mayor tasa de notificación tuvo en promedio un riesgo casi 8 veces mayor que el promedio del 20% de la población con menor tasa. De hecho, el coeficiente de Gini se alejó del valor 0 (perfecta igualdad) y resumió las desigualdades entre departamentos en 0,364.

En comparación con lo sucedido en el bienio 2000 – 2001 la concentración de casos de TB en el 20% de la población con tasas más altas se redujo, pasando de aportar en el bienio 2000 - 2001 el 45% de los casos al 42% en el bienio último. Además, el área entre la curva de Lorenz y la línea de igualdad es menor en el último bienio y, aplicando el coeficiente de Gini, descendió el 5% en este período. El promedio de la tasa de notificación de casos de TB de los departamentos que concentraron el 20% de la población con mayor tasa, descendió el 13% entre los períodos mencionados; varió entre 60 casos por 100.000 habitantes en 2000–2001 a 52 casos por 100.000 habitantes en 2007–2008 (Figura 8).

Figura 8



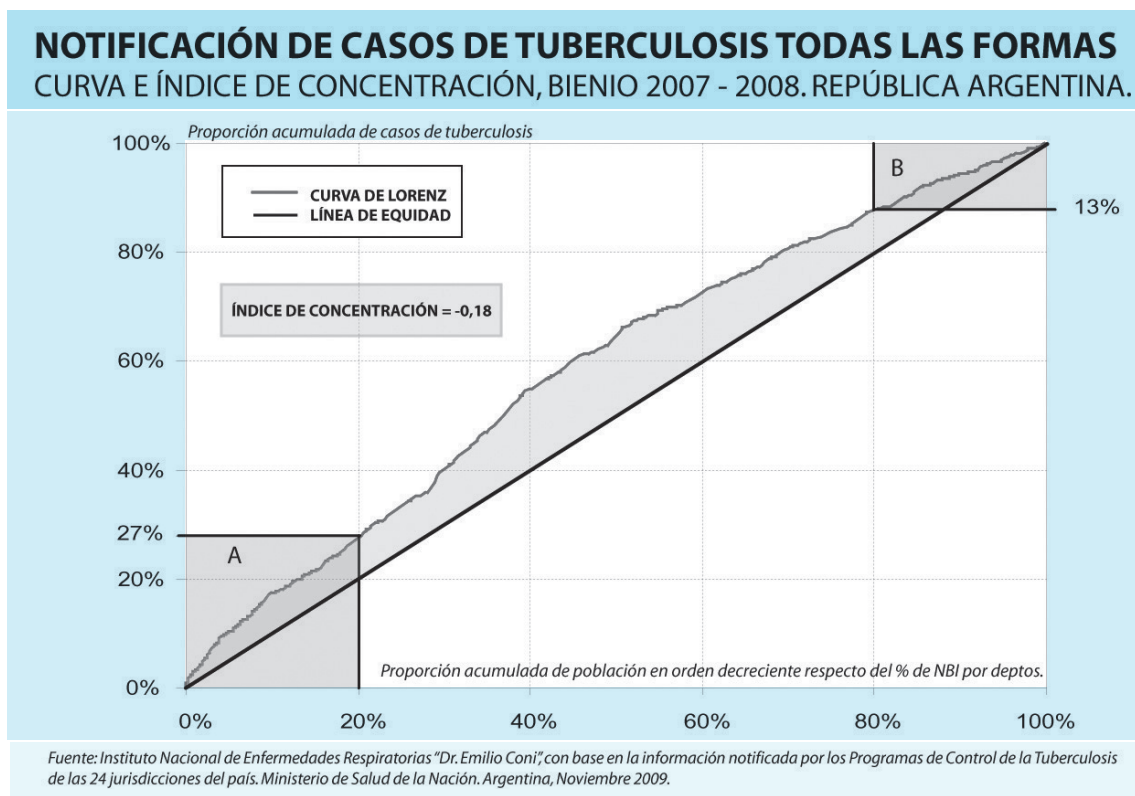
Tanto la probabilidad de infectarse con el bacilo de la TB como la de desarrollar la TB clínica se asocian a la malnutrición, al hacinamiento y a las malas condiciones sanitarias, las cuales se relacionan estrechamente con la pobreza. Además, el acceso a un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado es más dificultoso para las personas con carencias socio-económicas. Al agregar la dimensión socio-económica al análisis de las desigualdades, se evidencia cómo la pobreza continúa siendo uno de los principales motivos que impiden concretar la erradicación de la TB. Es así como el 27% de las notificaciones se concentra en el 20% de la población perteneciente a los departamentos con una mayor proporción de personas que viven en

extrema pobreza. Por otro lado, el 20% de la población que vive en los departamentos con menor proporción de personas con Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI) aportó solo el 13% de los casos de TB.

Los 212 departamentos con mayor proporción de personas con NBI y que acumularon el 20% de la población presentaron un promedio de tasa de 32,9 casos por 100.000 habitantes, más del doble que los 114 departamentos con menor proporción de personas con NBI, que concentraron la misma cantidad de población, con un promedio de tasa de 12 casos por 100.000 habitantes.

Con la información disponible no es posible determinar la situación individual de cada caso en particular. En efecto, aquellos casos de TB ocurridos en departamentos considerados “ricos” podrían corresponder incluso a personas que viven en condiciones precarias. Igualmente, podemos inferir que actualmente la pobreza continúa siendo uno de los principales condicionantes de la TB, y ésta un indicador de las desigualdades en el país. (Figura 9).

Figura 9



Tuberculosis con diagnóstico de infección por VIH

La comorbilidad TB/VIH deteriora la salud de los enfermos en mayor grado que cada enfermedad por sí sola. Los pacientes afectados por el VIH que a su vez han sido infectados recientemente con bacilos de la TB desarrollarán más rápidamente la enfermedad tuberculosa que las personas VIH negativas. Estos pacientes también presentarían frecuentemente formas clínicas atípicas y graves. Por otro lado, la inmunodepresión causada por el VIH reactiva focos antiguos de infección por bacilos de la TB que provocarían la aparición de la enfermedad tuberculosa, en muchos casos como primera manifestación del sida. En conclusión, para cualquier estrategia de erradicación de la TB es fundamental analizar la expansión de la infección por VIH y abordar esta problemática en la planificación de los programas de control de la TB.

Notificación de la infección por VIH y sida

Según la información del Boletín sobre el VIH-sida en Argentina durante 2007, en el país se notificaron 3.411 casos nuevos de personas con infección por VIH. Esto es, el triple de casos respecto de 1991. La tendencia de la tasa de notificación presentó comportamientos diferentes a lo largo del tiempo en los últimos años. Es así que durante el período 1991 – 2000 la tasa aumentó el 12% anual y luego durante el período 2000 – 2007 se mantuvo estable.

La distribución de los casos a nivel jurisdiccional también fue dispar debido a la distribución de la población. En 2007 aproximadamente el 60% de las notificaciones de pacientes con VIH/sida fueron de dos jurisdicciones, la Provincia de Buenos Aires y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, hecho similar a lo que ocurre con la TB. En este mismo sentido, durante el período 2001 – 2005 cuatro jurisdicciones presentaron tasas mayores al promedio nacional (14,3 por 100.000 habitantes). Estas cuatro fueron: Ciudad Autónoma de Buenos, Tierra del Fuego, Provincia de Buenos Aires y Chubut, de ellas Capital Federal, Provincia de Buenos Aires y Chubut también presentaron tasas de notificación de TB mayores al promedio nacional.

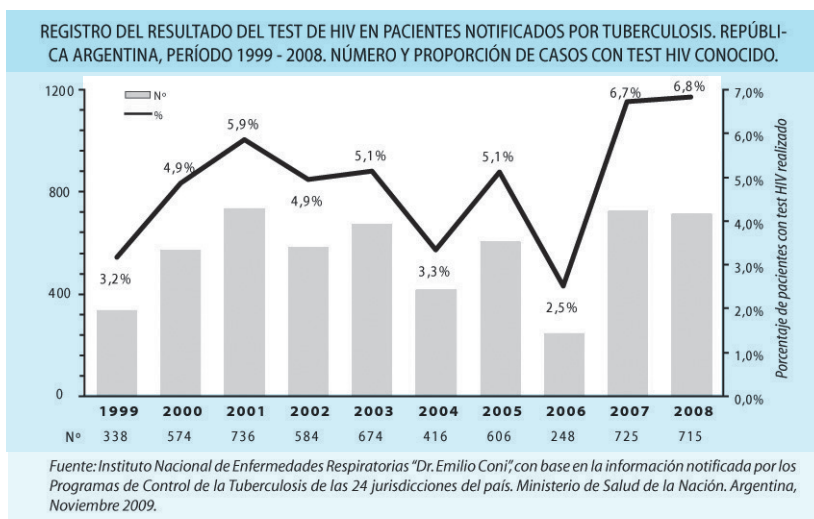
La notificación de VIH, similar a lo que ocurre con la TB, es más frecuente en adultos jóvenes. Durante 2005 - 2007 el 50% de varones tenía entre 29 y 43 años, y el 50% de las mujeres tenía entre 26 y 39 años.

Por lo tanto, el grupo etáreo con mayor riesgo de contraer TB es también el que presenta un mayor riesgo de infectarse con el VIH.

Registro del test del VIH en los pacientes notificados por Tuberculosis

Si bien la realización del test de VIH es recomendada en la mayoría de los casos de TB, el reporte de la situación serológica de estos pacientes a través de la notificación de casos es incompleto. Durante 2008, en sólo el 8,5% de los casos entre 20 y 50 años se reportó el resultado del test de VIH. Sin embargo el registro de la serología ha aumentado en el último decenio en el total de casos. En 1999 la situación serológica en pacientes con TB se conoció en el 3,2% del total de casos. En 2008 la información ascendió al 6,8% del total de casos, aunque sigue siendo una baja proporción (Figura 10).

Figura 10



Notificación de casos de TB con test VIH (+)

Debido a que el reporte de la infección por VIH en las personas con TB es incompleto, la prevalencia exacta de la infección en esta población es desconocida. Durante 2008, los programas provinciales para el control de la TB notificaron 375 casos de pacientes con TB y serología positiva para VIH. La tasa fue de 0,94 casos por 100.000 habitantes, la mitad de la estimada por la OMS para la Argentina en el 2007 (2 casos por 100.000 habitantes).

La información se originó en 14 jurisdicciones. De nuevo, la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la Provincia de Buenos Aires notificaron la mayoría de los casos, aproximadamente el 70% (250). Respecto a la población general, las jurisdicciones con mayor tasa de comorbilidad fueron: la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Río Negro, Salta, Santa Fe y la Provincia de Buenos Aires. Respecto al total de casos de TB, cuatro jurisdicciones informaron que más del 5% de los casos presentaban infección por VIH (La Rioja, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe y Río Negro) (Tabla 1).

NOTIFICACIÓN DE CASOS DE TUBERCULOSIS CON SEROLOGÍA POSITIVA PARA HIV. POR JURISDICCIÓN DE NOTIFICACIÓN. REPÚBLICA ARGENTINA, 2008.					
JURISDICCIÓN	n° *	Tasa**	%***	Total de casos****	%*****
CAPITAL FEDERAL	90	2,96	24%	1111	8,1%
RIO NEGRO	8	1,34	2%	123	6,5%
SALTA	16	1,31	4%	857	1,9%
SANTA FE	38	1,17	10%	549	6,9%
BUENOS AIRES	160	1,06	43%	4579	3,5%
JUJUY	6	0,88	2%	405	1,5%
MISIONES	9	0,83	2%	201	4,5%
CORDOBA	24	0,72	6%	342	7,0%
CORRIENTES	7	0,69	2%	349	2,0%
LA RIOJA	2	0,59	1%	20	10,0%
CHACO	5	0,47	1%	413	1,2%
SANTIAGO DEL ESTERO	3	0,35	1%	154	1,9%
ENTRE RIOS	4	0,32	1%	213	1,9%
MENDOZA	3	0,17	1%	162	1,9%
CATAMARCA	0	0,00	0%	42	0,0%
CHUBUT	0	0,00	0%	130	0,0%
FORMOSA	0	0,00	0%	231	0,0%
LA PAMPA	0	0,00	0%	43	0,0%
NEUQUEN	0	0,00	0%	49	0,0%
SAN JUAN	0	0,00	0%	90	0,0%
SAN LUIS	0	0,00	0%	53	0,0%
SANTA CRUZ	0	0,00	0%	64	0,0%
TIERRA DEL FUEGO	0	0,00	0%	23	0,0%
TUCUMAN	0	0,00	0%	234	0,0%

*Número de casos TBC/HIV, **tasas por 100.000 habitantes, ***Proporción sobre el total de TBC/HIV, ****Número total de casos de TBC y *****Proporción de TBC/HIV sobre total de casos de TBC.

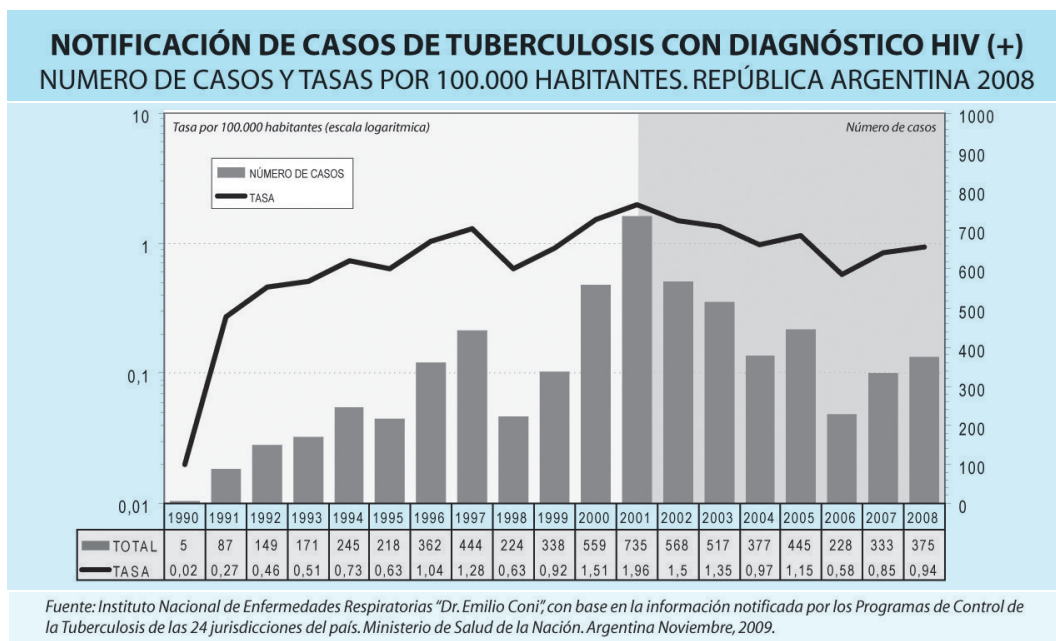
Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", con base en la información notificada por los Programas de Control de la Tuberculosis de las 24 jurisdicciones del país. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, Noviembre 2009.

Los casos de TB co-infectados con VIH presentaron menos formas pulmonares con baciloscopía positiva y una mayor proporción de manifestaciones extrapulmonares en comparación al total de casos. El 40% (149) de la población con TB/VIH presentó localización pulmonar con baciloscopía positiva, menos que para el total de casos (63%). Además, las lesiones extrapulmonares alcanzaron el 30% de los casos co-infectados con VIH, mientras que para el total de casos fue de 15,5%.

En 1991 el número de casos de TB/VIH reportados fue de 87, luego este número fue ascendiendo año a año un 18% (Variación anual promedio +18,4% [IC95% +11,31% a +25,84%]). Ya en 2001 el número de casos había ascendido a 735. La tasa de TB/VIH también aumentó durante este período, en 1991 la tasa fue de 0,27 casos de TB/VIH por 100.000 habitantes y en 2001 llegó a 1,96 casos por 100.000 habitantes con una variación anual promedio de la tasa durante el período de +17% [IC95% +10% a +24%].

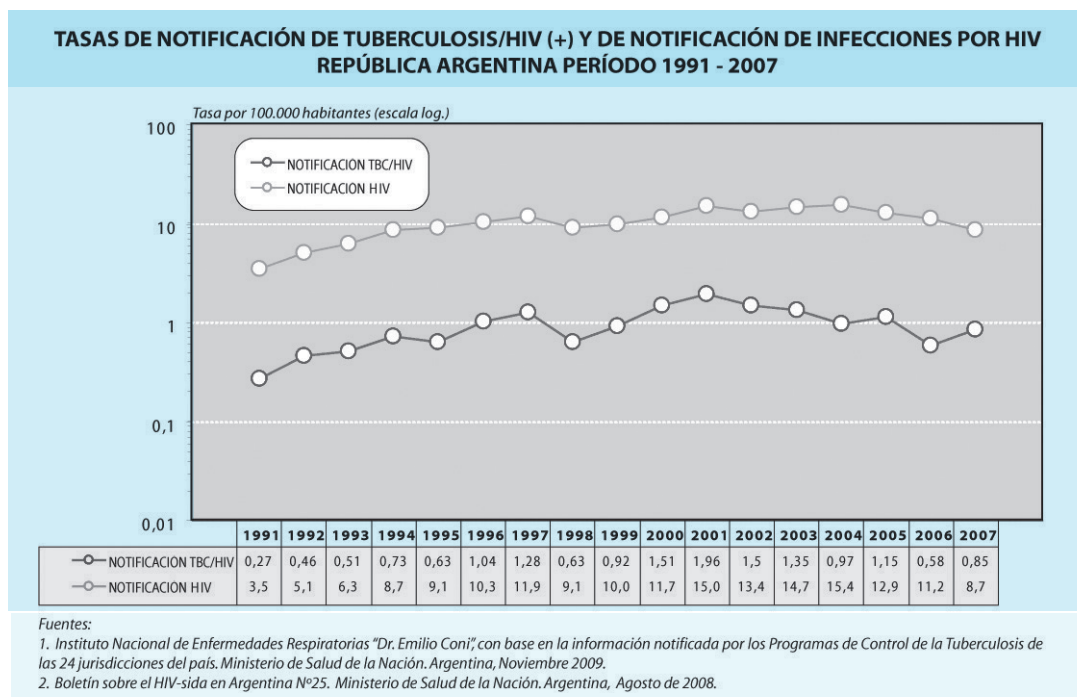
A partir de 2001 el número de casos y la tasa de TB/VIH comenzaron a descender hasta 2008. El número de casos notificados paso de 735 en 2001 a 375 en 2008 (descenso del 11% anual [IC95% -2% a -19%]) y la tasa paso de 1,96 casos por 100.000 habitantes en 2001 a 0,94 casos por 100.000 habitantes en 2002 (descenso del 12% anual [IC95% -3% a -19%]) (Figura 11).

Figura 11



Este comportamiento es similar al observado en la notificación de personas con serología positiva para VIH, cuyas tasas de notificación entre el 2001 y 2004 presentaron los valores más altos (entre 13 y 15 casos por 100.000 habitantes). Luego comenzaron a disminuir hasta 2007, representando un 60% respecto de 2001 (Figura 12).

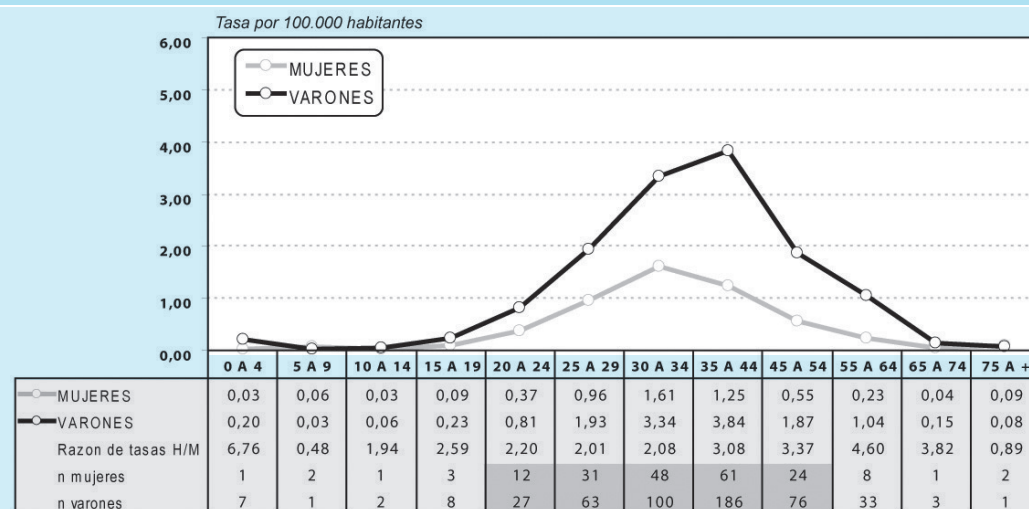
Figura 12



Tanto la infección por VIH como la TB afectan a los grupos de edad de adultos jóvenes. El 90% de los casos de TB/VIH fueron pacientes entre 20 y 54 años. En relación al género, la comorbilidad afecta más a los varones que a las mujeres en prácticamente todos los grupos de edad. La razón de tasas Varón/Mujer fue dos a 5 veces mayor entre los 15 y 75 años (Figura 13).

Figura 13

NOTIFICACIÓN DE CASOS DE TUBERCULOSIS CON DIAGNÓSTICO HIV (+)
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DEL NUMERO DE CASOS Y TASAS POR 100.000 HABITANTES. RAZÓN DE TASAS HOMBRE/MUJER. REPÚBLICA ARGENTINA. PERÍODO 2007 - 2008.



Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", con base en la información notificada por los Programas de Control de la Tuberculosis de las 24 jurisdicciones del país. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, Noviembre 2009.

Bibliografía

- INER. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. Período 1980-2008. PRO.TB.Doc.Téc.Nº16/09.
- INER. Notificación de casos de Tuberculosis en la República Argentina. Período 1980-2006. PRO.TB.Doc.Tec. 07/07.
- Boletín sobre el VIH-sida en la Argentina Nº 25. Año XI. Agosto de 2008. Ministerio de Salud de la Nación.

MORTALIDAD POR TUBERCULOSIS

Mortalidad por tuberculosis: magnitud, características, tendencia y distribución del problema. Argentina, 2008

Introducción

La tuberculosis sigue representando una causa importante de morbimortalidad y grandes costos en salud en todo el mundo. La OMS estimó que en el año 2007, en el mundo se produjeron cerca de 1,8 millones de muertes por tuberculosis en todas sus formas lo que representa una tasa de mortalidad de 26,6 por 100.000¹. De esas muertes, más de 40 mil ocurrieron en la región de las Américas, que corresponde al 2,3% del total de muertes por TB en el mundo.

A continuación se describe la magnitud, características y tendencia de la mortalidad por tuberculosis en la República Argentina durante el año 2008, así como la distribución del problema en las distintas jurisdicciones del país.

Situación de la mortalidad por Tuberculosis. Argentina, 2008.

Hasta el año 1999 la tuberculosis causaba la muerte de más de 1000 personas por año en Argentina. Sin embargo a partir del año 2000 la tendencia de la mortalidad por tuberculosis es al descenso, que es, en promedio, alrededor del 3% anual. En la Tabla 1 se puede apreciar la evolución del número de fallecidos y las tasas de mortalidad por tuberculosis de los últimos 20 años en Argentina, pudiéndose observar la tendencia al descenso de las mismas.

Durante el año 2008 en nuestro país, fallecieron 704 pacientes, que corresponde a una tasa de 1,77 muertes por 100.000 habitantes, la más baja desde el año 1985. Tabla 1. La distribución de la mortalidad por tuberculosis fue diferente entre varones y mujeres. La mortalidad en los varones fue un 44% más elevada respecto a las mujeres, diferencia que se observó en todos los grupos de edad, excepto en los menores de 4 años, donde la tasa de mortalidad en mujeres superó a la de los varones, al igual que en el grupo de 15 a 19 años.

Durante el año 2008 se observó que la tasa de mortalidad por tuberculosis fue la más baja en los menores de 20

años, y comenzó a elevarse a partir de ese grupo etario, alcanzando valores cada vez mayores. El grupo etario que presentó la mayor tasa de mortalidad por tuberculosis fue el de personas de 75 y más años, seguida por el grupo de 65 a 74 años, y en tercer lugar el de 55 a 64 años. Este comportamiento se observó tanto en varones como en mujeres, como se puede observar en la Tabla 2. El 40% de las muertes se registraron en los mayores de 65 años de edad.

La meningitis por tuberculosis, por su parte, sigue siendo una causa importante de mortalidad, representando una tasa de 0,06 por 100.000 habitantes².

Tabla 1: Evolución de la mortalidad por tuberculosis, todas las formas. Número y tasa por 100.000 habitantes. Argentina, 1990-2008

Año	Todas las formas		Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso en menores de 5 años	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
1990	1186	3,66	1157	3,57	29	0,09	6	0,17
1991	1041	3,19	1007	3,09	34	0,10	8	0,24
1992	1035	3,12	941	2,84	94	0,28	6	0,17
1993	1169	3,47	1027	3,05	142	0,42	9	0,26
1994	1069	3,13	949	2,78	120	0,35	5	0,15
1995	1183	3,40	998	2,87	185	0,53	5	0,15
1996	1201	3,45	942	2,71	259	0,74	5	0,15
1997	1206	3,38	1024	2,87	182	0,51	4	0,12
1998	1150	3,18	972	2,69	178	0,49	3	0,09
1999	1038	2,84	905	2,47	133	0,36	2	0,06
2000	979	2,64	829	2,24	150	0,41	4	0,11
2001	936	2,50	801	2,14	135	0,36	2	0,06
2002	970	2,56	827	2,18	143	0,38	3	0,09
2003	922	2,40	763	1,99	159	0,41	2	0,06
2004	852	2,19	706	1,82	146	0,38	0	0,00
2005	827	2,14	713	1,85	114	0,30	1	0,06
2006	805	2,07	689	1,77	116	0,30	2	0,06
2007	795	2,02	692	1,76	103	0,26	0	0,00
2008	704	1,77	603	1,50	101	0,25	1	0,03

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

² En todas las tablas la designación de:

Tuberculosis corresponde a los códigos A15-A19 y B90 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (CIE-10).

Tuberculosis asociada a Sida corresponde al código B20.0 de la CIE-10.

Tuberculosis del sistema nervioso en menores de 5 años corresponde al código A17 de la CIE-10.

¹ WHO Global Tuberculosis Control A short update to the 2009 report

Tabla 2: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por grupo de edad y sexo. Número y tasa por 100.000 habitantes. Argentina, 2008.

Grupo de edad	Todas las formas							Tuberculosis ¹		Tuberculosis asociada a SIDA ²		Tuberculosis del sistema nervioso ³	
	Varones		Mujeres		Total		Razón de tasas	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa							
0 a 4	2	0,12	4	0,24	6	0,18	0,48	6	0,18	0	0,00	1	0,03
5 a 9	3	0,18	0	0,00	3	0,09		3	0,09	0	0,00	1	0,03
10 a 14	3	0,17	3	0,18	6	0,17	0,97	6	0,17	0	0,00	1	0,03
15 a 19	2	0,12	3	0,18	5	0,15	0,65	5	0,15	0	0,00	1	0,03
20 a 24	15	0,90	12	0,74	27	0,82	1,22	24	0,73	3	0,09	3	0,09
25 a 29	16	0,98	15	0,93	31	0,96	1,05	19	0,59	12	0,37	1	0,03
30 a 34	25	1,64	10	0,66	35	1,15	2,49	12	0,39	23	0,76	0	0,00
35 a 44	69	2,82	30	1,21	99	2,01	2,32	59	1,20	40	0,81	5	0,10
45 a 54	84	4,11	28	1,29	112	2,66	3,19	97	2,30	15	0,36	5	0,12
55 a 64	100	6,25	24	1,34	124	3,66	4,65	121	3,57	3	0,09	4	0,12
65 a 74	77	7,47	28	2,13	105	4,48	3,50	105	4,48	0	0,00	1	0,04
75 y más	76	12,30	60	5,43	136	7,89	2,27	136	7,89	0	0,00	2	0,12
S/E	1		0		1			1		0		0	
Total	473	2,43	217	1,07	701	1,77	2,27	603	1,52	101	0,25	25	0,06

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Distribución geográfica de la mortalidad por tuberculosis

Por su parte, la distribución de las muertes según jurisdicción es heterogénea. En números absolutos, durante el año 2008, las jurisdicciones con mayor cantidad de fallecidos fueron la Provincia de Buenos Aires, que concentró el 31% de las muertes, seguidas por Chaco con 8,6%, Salta con 7% y las jurisdicciones de Santa Fe y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con un 5,8% de las muertes cada una.

Sin embargo, en relación a la población, si se analiza la tasa por 100.000 habitantes, las jurisdicciones de Formosa, Chaco, Salta, Jujuy, Chubut y Corrientes, fueron las que presentaron las mayores tasas, duplicando o triplicando la media nacional, mientras que las provincias de Tierra del Fuego, Catamarca y Córdoba, presentaron las tasas más bajas. Tabla 3.

Tabla 3: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por jurisdicción. Número, tasa anual y tasa bianual por 100.000 habitantes. Argentina, 2007-2008

Jurisdicción	2007		2008		Total
	Numero	Tasa	Número	Tasa	Tasa bianual
República Argentina	704	1,77	795	2,02	1,89
Buenos Aires	219	1,46	228	1,53	1,49
Ciudad de Buenos Aires	41	1,35	56	1,85	1,60
Catamarca	2	0,51	4	1,05	0,78
Córdoba	18	0,54	19	0,57	0,56
Corrientes	33	3,26	35	3,49	3,37
Chaco	61	5,79	54	5,18	5,49
Chubut	15	3,26	10	2,20	2,73
Entre Ríos	18	1,43	26	2,09	1,76
Formosa	33	6,11	43	8,07	7,08
Jujuy	29	4,26	53	7,90	6,07
La Pampa	3	0,90	4	1,21	1,06
La Rioja	3	0,88	4	1,20	1,04
Mendoza	30	1,73	20	1,17	1,45
Misiones	19	1,76	15	1,41	1,59
Neuquén	11	2,01	13	2,41	2,21
Río Negro	10	1,67	12	2,02	1,85
Salta	50	4,08	67	5,57	4,82
San Juan	9	1,29	16	2,33	1,81
San Luis	5	1,14	3	0,70	0,92
Santa Cruz	5	2,21	2	0,90	1,56
Santa Fe	41	1,26	59	1,83	1,55
Santiago del Estero	17	1,96	11	1,28	1,62
Tierra del Fuego	0	0	3	2,45	1,20
Tucumán	18	1,22	22	1,51	1,36
Extranjeros	3		8		
Sin especificar	11		8		

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Situación de las provincias que presentaron las mayores tasas de mortalidad durante el año 2008.

Provincia de Formosa.

Durante el año 2008, la provincia de Formosa presentó la mayor tasa de mortalidad por tuberculosis del país, con un total de 33 fallecidos, lo que representa una tasa de 6,11 por 100.000 habitantes. (Tabla 4)

De los 33 casos fallecidos, 3 casos corresponden a tuberculosis del sistema nervioso central, mientras que no se notificó ninguna muerte por tuberculosis asociada a la infección por VIH. (Tabla 4)

La mayor tasa de mortalidad se concentró en el grupo de mayores de 75 años con una tasa de 34,7 por 100.000

habitantes.

En relación a la distribución por sexo, la mortalidad por tuberculosis fue un 40% más elevada en los varones respecto a las mujeres, y esta diferencia se observó en todos los grupos de edad entre los 20 y los 74 años. Sin embargo, entre los mayores de 75 años, el predominio de muertes ocurrió en el sexo femenino (3 de 4 fallecidos).

Al igual que el total país, la tendencia de la mortalidad por tuberculosis en los últimos años en ésta provincia, es al descenso. (Tabla 5). Sin embargo, en el interior de la provincia, la distribución de la mortalidad es desigual. La mayor tasa se encuentra en el departamento de Matacos (27,42), y la menor en el departamento de Formosa (3,29). (Tabla 6)

Tabla 4: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por grupo de edad y sexo. Número y tasa por 100.000 habitantes. Provincia de Formosa, Argentina, 2008

Grupo de edad	Todas las formas							Razón de tasas	Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso	
	Varones		Mujeres		Total		Nº		Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa		
0 a 4	0	0,00	2	6,99	2	3,44	0,00	2	3,44	0	0,00	0	0,00	
5 a 9	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
10 a 14	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
15 a 19	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
20 a 24	4	15,61	0	0,00	4	7,92	-	4	7,92	0	0,00	1	1,98	
25 a 29	2	9,77	1	4,95	3	7,37	1,97	3	7,37	0	0,00	0	0,00	
30 a 34	0	0,00	1	5,71	1	2,90	0,00	1	2,90	0	0,00	0	0,00	
35 a 44	2	6,74	1	3,31	3	5,01	2,04	3	5,01	0	0,00	1	1,67	
45 a 54	4	15,38	1	3,92	5	9,71	3,92	5	9,71	0	0,00	0	0,00	
55 a 64	6	33,78	1	5,85	7	20,09	5,77	7	20,09	0	0,00	1	2,87	
65 a 74	2	19,19	2	18,50	4	18,84	1,04	4	18,84	0	0,00	0	0,00	
75 y más	1	19,23	3	47,41	4	34,70	0,41	4	34,70	0	0,00	0	0,00	
S/E	0		0		0			0		0		0		
Total	21	7,72	12	4,47	33	6,11	1,73	33	6,11	0	0,00	3	0,56	

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Tabla 5: Evolución de la mortalidad por tuberculosis, todas las formas. Número y tasa por 100.000 habitantes. Provincia de Formosa, Argentina, 1990-2008

Año	Todas las formas		Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso en menores de 5 años	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
1990	37	9,54	37	9,54	0	0,00	0	0,00
1991	29	7,28	29	7,28	0	0,00	2	3,57
1992	32	7,78	32	7,78	0	0,00	0	0,00
1993	32	7,56	32	7,56	0	0,00	0	0,00
1994	32	7,37	32	7,37	0	0,00	3	5,31
1995	37	8,28	37	8,28	0	0,00	0	0,00
1996	37	8,28	37	8,28	0	0,00	0	0,00
1997	32	6,81	32	6,81	0	0,00	2	3,33
1998	33	6,86	33	6,86	0	0,00	0	0,00
1999	51	10,36	51	10,36	0	0,00	2	3,25
2000	35	6,94	35	6,94	0	0,00	1	1,61
2001	38	7,36	38	7,36	0	0,00	0	0,00
2002	52	9,84	52	9,84	0	0,00	1	1,56
2003	36	6,70	36	6,70	0	0,00	0	0,00
2004	39	7,06	39	7,06	0	0,00	0	0,00
2005	44	8,50	44	8,50	0	0,00	1	1,80
2006	36	6,86	36	6,86	0	0,00	0	0,00
2007	43	8,07	43	8,07	0	0,00	0	0,00
2008	33	6,11	33	6,11	0	0,00	0	0,00

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Tabla 6: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por departamento. Número y tasa bianual por 100.000 habitantes. Provincia de Formosa, Argentina, 2007-2008

Departamento	Todas las formas			Tuberculosis			Tuberculosis asociada a SIDA			Tuberculosis del sistema nervioso		
	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa
Formosa	43	33	6,99	37	28	5,98	0	0	0,00	3	3	0,55
Bermejo	5	1	20,86	3	1	13,91	0	0	0,00	1	0	3,48
Formosa	8	12	4,12	7	9	3,29	0	0	0,00	1	2	0,62
Laishi	1	1	5,57	1	1	5,57	0	0	0,00	0	0	0,00
Matacos	3	6	30,85	3	5	27,42	0	0	0,00	0	1	3,43
Patiño	9	4	9,43	8	4	8,70	0	0	0,00	1	0	0,73
Pilagás	3	1	11,35	2	1	8,51	0	0	0,00	0	0	0,00
Pilcomayo	6	4	5,86	5	3	4,69	0	0	0,00	0	0	0,00
Pirané	3	3	4,39	3	3	4,39	0	0	0,00	0	0	0,00
Ramón Lista	5	1	21,88	5	1	21,88	0	0	0,00	0	0	0,00
Sin Especificar	0	0		0	0		0	0		0	0	

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Provincia de Chaco

La provincia de Chaco fue la que presentó la segunda tasa de mortalidad durante el año 2008 con un total de 61 fallecidos, lo que representa una tasa de 5,79 por 100.000 habitantes. (Tabla 7).

De los 61 casos fallecidos, 6 casos corresponden a tuberculosis del sistema nervioso central mientras que no se notificó ningún caso asociado a la infección por VIH. (Tabla 7).

La mayor tasa de mortalidad se concentró en el grupo de mayores de 75 años con una tasa de 28,34 por 100.000 habitantes.

La mortalidad por tuberculosis fue un 35% más elevada entre los hombres que entre las mujeres y esta diferencia se observó en todos los grupos de edad entre los 30 y los 74 años.

Como en el resto del país, la tendencia de mortalidad por tuberculosis en los últimos años es al descenso. (Tabla 8).

El departamento con mayor tasa de mortalidad es el de General Güemes, con una tasa bianual de 16,17 por 100.000, y el de menor tasa bianual fue el departamento de General Donovan, donde fue de 0. (Tabla 9).

Tabla 7: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por grupo de edad y sexo. Número y tasa por 100.000 habitantes. Provincia de Chaco, Argentina, 2008

Grupo de edad	Todas las formas							Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso	
	Varones		Mujeres		Total		Razón de tasas	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa							
0 a 4	0	0,00	1	1,94	1	0,95	0,00	1	0,95	0	0,00	0	0,00
5 a 9	1	1,85	0	0,00	1	0,94	-	1	0,94	0	0,00	1	0,94
10 a 14	1	1,71	1	1,77	2	1,74	0,96	2	1,74	0	0,00	1	0,87
15 a 19	0	0,00	1	1,83	1	0,90	0,00	1	0,90	0	0,00	0	0,00
20 a 24	1	1,99	1	2,07	2	2,03	0,96	2	2,03	0	0,00	0	0,00
25 a 29	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
30 a 34	1	2,81	0	0,00	1	1,39	-	1	1,39	0	0,00	0	0,00
35 a 44	5	8,65	2	3,39	7	6,00	2,55	7	6,00	0	0,00	1	0,86
45 a 54	8	15,55	7	13,57	15	14,56	1,15	15	14,56	0	0,00	1	0,97
55 a 64	9	25,38	5	14,14	14	19,77	1,80	14	19,77	0	0,00	2	2,82
65 a 74	8	40,00	2	8,23	10	22,57	4,86	10	22,57	0	0,00	0	0,00
75 y más	3	30,23	4	27,08	7	28,34	1,12	7	28,34	0	0,00	0	0,00
S/E	0		0		0			0		0		0	
Total	37	7,03	24	4,56	61	5,79	1,54	61	5,79	0	0,00	6	0,57

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Tabla 8: Evolución de la mortalidad por tuberculosis, todas las formas. Número y tasa por 100.000 habitantes. Provincia de Chaco, Argentina, 1990-2008

Año	Todas las formas		Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso en menores de 5 años	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
1990	37	9,54	37	9,54	0	0,00	0	0,00
1991	29	7,28	29	7,28	0	0,00	2	3,57
1992	32	7,78	32	7,78	0	0,00	0	0,00
1993	32	7,56	32	7,56	0	0,00	0	0,00
1994	32	7,37	32	7,37	0	0,00	3	5,31
1995	37	8,28	37	8,28	0	0,00	0	0,00
1996	37	8,28	37	8,28	0	0,00	0	0,00
1997	32	6,81	32	6,81	0	0,00	2	3,33
1998	33	6,86	33	6,86	0	0,00	0	0,00
1999	51	10,36	51	10,36	0	0,00	2	3,25
2000	35	6,94	35	6,94	0	0,00	1	1,61
2001	38	7,36	38	7,36	0	0,00	0	0,00
2002	52	9,84	52	9,84	0	0,00	1	1,56
2003	36	6,70	36	6,70	0	0,00	0	0,00
2004	39	7,06	39	7,06	0	0,00	0	0,00
2005	44	8,50	44	8,50	0	0,00	1	1,80
2006	36	6,86	36	6,86	0	0,00	0	0,00
2007	43	8,07	43	8,07	0	0,00	0	0,00
2008	33	6,11	33	6,11	0	0,00	0	0,00

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Tabla 9: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por departamento. Número y tasa bianual por 100.000 habitantes. Provincia de Chaco, República Argentina, 2007-2008

Departamento	Todas las formas			Tuberculosis ¹			Tuberculosis asociada a SIDA ²			Tuberculosis del sistema nervioso ³		
	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa
Chaco	54	61	5,33	44	51	4,40	2	0	0,09	1	6	0,32
1º de Mayo	0	1	4,75	0	1	4,75	0	0	0,00	0	0	0,00
12 de Octubre	0	1	2,17	0	1	2,17	0	0	0,00	0	0	0,00
2 de Abril	1	0	6,78	1	0	6,78	0	0	0,00	0	0	0,00
25 de Mayo	1	2	4,91	1	2	4,91	0	0	0,00	0	0	0,00
9 de Julio	2	1	5,27	2	0	3,51	0	0	0,00	0	1	1,76
Almirante Brown	1	2	4,34	0	2	2,89	0	0	0,00	0	0	0,00
Bermejo	1	3	8,01	1	3	8,01	0	0	0,00	0	0	0,00
Chacabuco	1	1	3,23	1	1	3,23	0	0	0,00	0	0	0,00
Comandante Fernández	5	3	4,21	4	3	3,68	1	0	0,53	0	0	0,00
Fray J. Sta. María De Oro	1	0	5,36	1	0	5,36	0	0	0,00	0	0	0,00
General Belgrano	0	2	9,30	0	2	9,30	0	0	0,00	0	0	0,00
General Donovan	0	1	3,42	0	0	0,00	0	0	0,00	0	1	3,42
General Güemes	17	12	19,53	15	9	16,17	0	0	0,00	0	2	1,35
Independencia	2	4	13,60	2	4	13,60	0	0	0,00	0	0	0,00
Libertad	1	0	4,12	1	0	4,12	0	0	0,00	0	0	0,00
Libertador Gral. San Martín	3	3	5,11	2	2	3,41	0	0	0,00	0	0	0,00
Maipú	0	4	8,12	0	3	6,09	0	0	0,00	0	0	0,00
Mayor Luis J. Fontana	2	5	6,19	1	4	4,42	0	0	0,00	1	1	1,77
O'Higgins	0	1	2,73	0	1	2,73	0	0	0,00	0	0	0,00
Presidente de La Plaza	2	0	7,61	2	0	7,61	0	0	0,00	0	0	0,00
Quitilipi	0	1	1,49	0	1	1,49	0	0	0,00	0	0	0,00
San Fernando	12	10	2,69	9	9	2,20	1	0	0,12	0	0	0,00
San Lorenzo	0	2	6,75	0	1	3,38	0	0	0,00	0	1	3,38
Sargento Cabral	2	2	12,15	1	2	9,11	0	0	0,00	0	0	0,00
Tapenagá	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Sin Especificar	0	0		0	0		0	0		0	0	

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Provincia de Salta

Durante el año 2008 en la provincia de Salta fallecieron 50 personas, lo que representa una tasa de 4,08 por 100.000 habitantes (Tabla 10). Sin embargo, la tendencia de mortalidad por tuberculosis en los últimos años es al descenso. (Tabla 11).

En esta provincia durante el año 2008 no se presentó ningún fallecido por infección tuberculosa del Sistema Nervioso, pero en relación a la coinfección con el VIH, hubo 2 pacientes fallecidos. (Tabla 10).

Los mayores de 75 años presentaron la mayor tasa de

mortalidad: 61,3 por 100.000 habitantes. Los varones mayores de 35 años concentran un total de 30 fallecidos, lo que representa el 60% de las muertes. Si se suman las 13 mujeres fallecidas de esa franja etaria, este porcentaje asciende al 86%.

La mortalidad por tuberculosis fue un 45% más elevada entre los hombres que entre las mujeres y esta diferencia se observó en todos los grupos de edad de más de 30 años. (Tabla 10).

La mortalidad por tuberculosis mostró también diferencias en los distintos departamentos de esta provincia: se observó que en Cachi, Molinos, Rosario de la Frontera, Santa Victoria y Rosario de Lerma no se registró ninguna

Tabla 10: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por grupo de edad y sexo. Número y tasa por 100.000 habitantes. Provincia de Salta, Argentina, 2008

Grupo de edad	Todas las formas							Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso	
	Varones		Mujeres		Total		Razón de tasas	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa							
0 a 4	0	0,00	1	1,49	1	0,74	0,00	1	0,74	0	0,00	0	0,00
5 a 9	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
10 a 14	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
15 a 19	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
20 a 24	1	1,79	1	1,83	2	1,81	0,98	2	1,81	0	0,00	0	0,00
25 a 29	1	2,04	2	4,02	3	3,04	0,51	2	2,02	1	1,01	0	0,00
30 a 34	1	2,34	0	0,00	1	1,15	-	1	1,15	0	0,00	0	0,00
35 a 44	2	2,89	1	1,42	3	2,15	2,03	3	2,15	0	0,00	0	0,00
45 a 54	4	7,37	1	1,79	5	4,54	4,12	4	3,63	1	0,91	0	0,00
55 a 64	5	12,96	0	0,00	5	6,29	-	5	6,29	0	0,00	0	0,00
65 a 74	9	38,67	3	11,73	12	24,57	3,30	12	24,57	0	0,00	0	0,00
75 y más	10	79,67	8	47,58	18	61,30	1,67	18	61,30	0	0,00	0	0,00
S/E	0		0		0			0		0		0	
Total	33	5,41	17	2,76	50	4,08	1,96	48	3,92	2	0,16	0	0,00

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Tabla 11: Evolución de la mortalidad por tuberculosis, todas las formas. Número y tasa por 100.000 habitantes. Provincia de Salta, Argentina, 1990-2008

Año	Todas las formas		Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso en menores de 5 años	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
1990	127	14,87	126	14,75	1	0,12	2	1,59
1991	105	12,12	105	12,12	0	0,00	0	0,00
1992	101	11,33	101	11,33	0	0,00	0	0,00
1993	71	7,77	70	7,66	1	0,11	1	0,83
1994	98	10,51	97	10,40	1	0,11	1	0,87
1995	105	10,96	104	10,85	1	0,10	0	0,00
1996	105	10,96	104	10,85	1	0,10	0	0,00
1997	107	10,69	105	10,49	2	0,20	1	0,82
1998	100	9,78	98	9,58	2	0,20	1	0,80
1999	92	8,80	92	8,80	0	0,00	0	0,00
2000	69	6,46	69	6,46	0	0,00	0	0,00
2001	75	6,88	75	6,88	0	0,00	0	0,00
2002	67	6,02	67	6,02	0	0,00	0	0,00
2003	56	4,90	56	4,90	0	0,00	0	0,00
2004	36	3,10	36	3,10	0	0,00	0	0,00
2005	42	3,60	42	3,60	0	0,00	1	0,10
2006	64	5,41	64	5,41	0	0,00	0	0,00
2007	67	5,57	67	5,57	0	0,00	0	0,00
2008	50	4,08	48	3,92	2	0,16	0	0,00

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Tabla 12: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por departamento. Número y tasa bianual por 100.000 habitantes. Provincia de Salta, Argentina, 2007-2008

Departamento	Todas las formas			Tuberculosis ¹			Tuberculosis asociada a SIDA ²			Tuberculosis del sistema nervioso ³		
	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa
Salta	67	50	4,81	66	48	4,68	0	2	0,08	1	0	0,04
Anta	1	2	2,64	1	2	2,64	0	0	0,00	0	0	0,00
Cachi	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Cafayate	1	1	7,45	1	1	7,45	0	0	0,00	0	0	0,00
Capital	32	15	4,37	32	13	4,19	0	2	0,19	0	0	0,00
Cerrillos	1	1	3,29	1	1	3,29	0	0	0,00	0	0	0,00
Chicoana	3	1	9,82	3	1	9,82	0	0	0,00	0	0	0,00
General Guemes	2	1	3,22	2	1	3,22	0	0	0,00	0	0	0,00
Gral. José de San Martín	1	7	2,49	1	7	2,49	0	0	0,00	0	0	0,00
Guachipas	1	1	28,31	1	1	28,31	0	0	0,00	0	0	0,00
Iruya	13	2	111,42	13	2	111,42	0	0	0,00	0	0	0,00
La Caldera	3	0	22,06	3	0	22,06	0	0	0,00	0	0	0,00
La Candelaria	1	0	8,77	1	0	8,77	0	0	0,00	0	0	0,00
La Poma	5	0	128,50	5	0	128,50	0	0	0,00	0	0	0,00
La Viña	1	0	6,60	0	0	0,00	0	0	0,00	1	0	6,60
Los Andes	2	0	16,52	2	0	16,52	0	0	0,00	0	0	0,00
Metán	0	1	1,19	0	1	1,19	0	0	0,00	0	0	0,00
Molinos	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Orán	0	15	5,39	0	15	5,39	0	0	0,00	0	0	0,00
Rivadavia	0	2	3,17	0	2	3,17	0	0	0,00	0	0	0,00
Rosario de La Frontera	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Rosario de Lerma	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
San Carlos	0	1	6,65	0	1	6,65	1	0	0,12	0	0	0,00
Santa Victoria	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Sin Especificar	0	0		0	0		0	0	0,00	0	0	

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

defunción, mientras que Iruya con una tasa de 111,42 y La Poma con 128,50 son los departamentos con las tasas más altas.

Provincia de Jujuy

Durante el año 2008 en la provincia de Jujuy se notificaron 29 muertes lo que representa una tasa de 4,26 por 100.000 habitantes, como se observa en la Tabla 13, manteniendo la tendencia de mortalidad por tuberculosis en los últimos años al descenso. (Tabla 14).

En esta provincia durante el mismo año, se notificaron 3 casos de tuberculosis asociadas a SIDA (tasa de 0,44) y 4 casos de tuberculosis del sistema nervioso (tasa 0,59)

(Tabla 13).

Los mayores de 75 años presentaron la mayor tasa de mortalidad, que correspondió a 52,49 casos cada 100 000 habitantes.

La mortalidad por tuberculosis fue un 70 % más elevada entre los hombres que entre las mujeres. En los varones se concentró en el grupo de mayores de 30 años (20 de los 21 casos), mientras que las 8 muertes en mujeres se produjeron en mayores de 55 años.

Al interior de la provincia, la distribución como se puede observar en la tabla 15 es heterogénea: 7 de los 16 departamentos que conforman esta provincia no registraron ninguna muerte, mientras que los departamentos de

Tabla 13: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por grupo de edad y sexo. Número y tasa por 100.000 habitantes. Provincia de Jujuy, Argentina, 2008

Grupo de edad	Todas las formas							Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso	
	Varones		Mujeres		Total		Razón de tasas	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa							
0 a 4	1	2,77	0	0,00	1	1,41	-	1	1,41	0	0,00	0	0,00
5 a 9	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
10 a 14	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
15 a 19	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
20 a 24	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
25 a 29	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	0	0,00
30 a 34	2	8,01	0	0,00	2	3,98	-	0	0,00	2	3,98	0	0,00
35 a 44	3	7,67	0	0,00	3	3,80	-	2	2,53	1	1,27	1	1,27
45 a 54	6	20,04	0	0,00	6	9,58	-	6	9,58	0	0,00	2	3,19
55 a 64	2	9,05	1	4,15	3	6,50	2,18	3	6,50	0	0,00	0	0,00
65 a 74	2	14,66	3	19,20	5	17,08	0,76	5	17,08	0	0,00	1	3,42
75 y más	5	69,67	4	40,12	9	52,49	1,74	9	52,49	0	0,00	0	0,00
S/E	0		0		0			0		0		0	
Total	21	6,22	8	2,33	29	4,26	2,67	26	3,82	3	0,44	4	0,59

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Tabla 14: Evolución de la mortalidad por tuberculosis, todas las formas. Número y tasa por 100.000 habitantes. Provincia de Salta, Argentina, 1990-2008

Año	Todas las formas		Tuberculosis		Tuberculosis asociada a SIDA		Tuberculosis del sistema nervioso en menores de 5 años	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
1988	75	15,00	75	15,00	S/I	-	0	0,00
1989	74	14,48	74	14,48	0	0,00	1	1,30
1990	89	16,98	89	16,98	0	0,00	0	0,00
1991	57	11,13	57	11,13	0	0,00	0	0,00
1992	32	6,10	32	6,10	0	0,00	1	1,49
1993	56	10,45	56	10,45	0	0,00	0	0,00
1994	63	11,60	63	11,60	0	0,00	0	0,00
1995	73	13,15	72	12,97	1	0,18	0	0,00
1996	73	13,15	72	12,97	1	0,18	0	0,00
1997	69	12,00	69	12,00	0	0,00	0	0,00
1998	79	13,52	77	13,18	2	0,34	0	0,00
1999	45	7,57	45	7,57	0	0,00	0	0,00
2000	41	6,79	40	6,62	1	0,17	0	0,00
2001	63	10,26	58	9,45	5	0,81	0	0,00
2002	66	10,58	65	10,42	1	0,16	1	1,38
2003	63	9,90	62	9,78	1	0,20	0	0,00
2004	58	9,01	56	8,70	2	0,31	0	0,00
2005	60	9,20	58	8,89	2	0,30	0	0,00
2006	58	8,76	56	8,46	2	0,30	0	0,00
2007	53	7,90	50	7,45	3	0,45	0	0,00
2008	29	4,26	26	3,82	3	0,44	0	0,00

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010.

Tabla 15: Mortalidad por tuberculosis, todas las formas, por departamento. Número y tasa bianual por 100.000 habitantes. Provincia de Jujuy, Argentina, 2007-2008

Departamento	Todas las formas			Tuberculosis ¹			Tuberculosis asociada a SIDA ²			Tuberculosis del sistema nervioso ³		
	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa	2007	2008	Tasa
Jujuy	53	29	6,06	42	18	4,43	3	3	0,44	3	4	0,52
Cochinoca	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
El Carmen	8	7	7,56	6	4	5,04	0	1	0,50	1	0	0,50
Dr. Manuel Belgrano	18	7	4,59	15	4	3,49	1	0	0,18	2	1	0,55
Humahuaca	3	1	12,62	3	1	12,62	0	0	0,00	0	0	0,00
Ledesma	6	3	5,61	5	2	4,37	0	1	0,62	0	0	0,00
Palpalá	4	4	7,81	2	2	3,90	1	1	1,95	0	1	0,98
Rinconada	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
San Antonio	1	1	23,02	0	0	0,00	1	0	11,51	0	1	11,51
San Pedro	3	6	6,06	3	5	5,39	0	0	0,00	0	1	0,67
Santa Bárbara	2	0	5,53	2	0	5,53	0	0	0,00	0	0	0,00
Santa Catalina	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Susques	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Tilcara	3	0	12,86	3	0	12,86	0	0	0,00	0	0	0,00
Tumbaya	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Valle Grande	1	0	18,85	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
Yavi	4	0	10,41	3	0	7,81	0	0	0,00	0	0	0,00
Sin Especificar	0	0		0	0		0	0		0	0	

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. República Argentina, Julio de 2010

Humahuaca (12,62) y Tilcara (12,86) tienen una tasa que casi triplica la media de la provincia.

Consideraciones finales

La mortalidad por tuberculosis sigue siendo una causa importante de mortalidad en nuestro país, lo que evidencia la necesidad de profundizar el análisis de las posibles causas asociadas, como también de las políticas en salud aplicadas a la fecha en relación a ésta enfermedad.

Por otro lado, si bien este problema afecta en mayor o menor medida a todo el país, pueden identificarse áreas en las que se registran tasas de mortalidad más elevadas o en las que se concentra un elevado número de muertes, por lo que identificar y analizar los posibles factores asociados a estas muertes en este conjunto de departamentos es de importancia para poder realizar los ajustes y priorizar las regiones más críticas, fortaleciendo el trabajo en conjunto, con el fin de disminuir el flagelo de esta enfermedad.

TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE Y EXTENSAMENTE DROGORRESISTENTE: PAUTAS TERAPÉUTICAS

DR. DOMINGO PALMERO

Jefe División Tisioneumonología, Hospital F. J. Muñiz.
Miembro del Comité Luz Verde, Alianza Alto a la TB,
Organización Mundial de la Salud.

Desde la aparición de los fármacos antituberculosos, su uso inadecuado (principalmente en monoterapia real o desconocida) ha ido seleccionando las mutantes naturalmente resistentes que son de escasa frecuencia, por ejemplo 10^{-6} para la isoniácida o la estreptomina. Así es como la estreptomina, que se utilizó en monoterapia obligada por ser la primera droga antibacilar disponible en el mundo para un bacilo de Koch virgen de tratamiento (1943) curó a un determinado número de pacientes, pero los que no lo hicieron desarrollaron una tuberculosis (TB) monorresistente a esa droga. Esos enfermos, al indicárseles regímenes con isoniácida (1952) más estreptomina recibieron monoterapia con isoniácida. Aquellos que persistían bacteriológicamente positivos pasaron a denominarse polirresistentes. Ya existía el PAS (1948), pero la intolerancia digestiva redujo y reduce sustancialmente su uso.

En la década de 1970 se expande el uso de la rifampicina, que junto con la isoniácida constituyeron las drogas más eficaces del tratamiento antibacilar hasta el presente. Así es como, poco a poco, emerge la resistencia combinada a ambas drogas denominada desde fines de la década de 1980 multirresistencia.

La magnitud del problema global de la tuberculosis multidrogorresistente (TBMDR) es desconocida. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican aproximadamente 500.000 casos en 2007 (para unos 9,4 millones de casos nuevos de TB, es decir un 5% de las TB)^{1,2}. El 85% de estos casos está ubicado en 27 países, cuya lista es encabezada por India, China, Federación Rusa, Sudáfrica y Bengala.

Una nueva vuelta de este espiral descendente en el control de la TB que es la TBMDR lo constituye la denominada en 2006 TB extensamente resistente (TBXDR), provocada por cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes en las que se agrega resistencia a por lo menos una fluoroquinolona antituberculosis y un inyectable de segunda línea

(kanamicina, amikacina o capreomicina). Esta forma así denominada de la TB fármacorresistente debutó con una letalidad cercana al 100% en pacientes HIV/Sida^{3,4}.

En Argentina, de acuerdo a la información suministrada por el Servicio de Micobacterias del ANLIS Carlos G. Malbrán, la TBMDR y XDR tienen una tendencia estable, con un promedio para el período 2003-2008 (6 años) de 142,3 casos/año de TBMDR (DS=14,3) y 8,1 casos/año (DS=2,5) de TBXDR. Estos guarismos se refieren a casos con y sin tratamiento previo (resistencia global)⁵.

La última encuesta nacional de resistencias en el país llevada a cabo en 2005, sobre 819 casos arrojó una multidrogorresistencia global de 4,4%, separada en 2,2% de TBMDR en 683 casos nuevos (incidencia) y 15,4% (sobre 136 casos previamente tratados)².

Considerados estos valores con respecto a las notificaciones promedio de tuberculosis pulmonares y extrapulmonares (INER E. Coni) en el mismo período (11.300,3 casos DS=737,6) los casos de TBMDR diagnosticados representan el 1,25% y los de TBXDR el 0,07%. Respecto del promedio de casos pulmonares con confirmación bacteriológica notificados para el mismo período (6.265,2 casos; DS=204,3) los casos de TBMDR diagnosticados representan el 2,29% y los de TBXDR el 0,13%.

Estas últimas cifras tal vez se ajusten más a la realidad de la TBMDR dado que para diagnosticar fármacorresistencia por métodos clásicos es necesario contar con desarrollo micobacteriano y que la mayoría de las TBMDR se diagnostican a partir de muestras pulmonares (especialmente en pacientes VIH negativos).

Si tomamos la encuesta 2005 (realizada bajo normas OMS) como una aproximación certera al verdadero número de casos de TBMDR existentes en Argentina, la estimación sería 497 (4,4% de 11.300,3 casos) si tomamos como referencia el total de casos nuevos diagnosticados y 275 (4,4% de 6.265,2) si tomamos solamente los pulmonares con confirmación bacteriológica.

Es decir que estaríamos diagnosticando el 51,5% de la estimación más optimista (solamente sobre pulmonares

confirmados bacteriológicamente).

DROGAS ANTITUBERCULOSIS A EMPLEAR EN EL TRATAMIENTO DE LA TBMDR y TBXDR:

La Organización Mundial de la Salud⁶ clasifica a los fármacos anti-TB en cinco grupos:

I- Drogas de primera línea orales: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y rifabutin (no disponible esta última en Argentina).

II-Drogas inyectables: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm) y estreptomycin (Sm).

III-Fluoroquinolonas: levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), gatifloxacin (Gfx).

IV-Drogas de segunda línea orales: cicloserina (Cs)/terizidona (Tz), etionamida (Eto)/protonamida (Pt), ácido p-amino salicílico (PAS).

V-Miscelánea de fármacos con distintos niveles de actividad sobre *M. tuberculosis*: clofazimina, linezolid, amoxicilina-clavulánico, imipenem/cilastatina, isoniacida en altas dosis (15-20 mg/kg/día), tioacetazona, claritromicina.

En las siguientes tablas (1 y 2), que son una versión actualizada de las publicadas en 7 y 8, se muestran los diferentes fármacos de los grupos 1 al 4. Se aconseja la lectura de 9 y 10, excelentes revisiones sobre el uso de fármacos en TB drogoresistente.

Tabla 1: Drogas de primera línea orales e inyectables:

Fármaco	Dosis y vía de administración	Efectos <i>colaterales</i> y tóxicos	Insuficiencia renal	Embarazo
Isoniacida	5 mg/k/d, oral. Dosis estándar: 300 mg/d.	Intol. digestiva. Hepatitis tóxica (> frec en >35años). Polineuritis. Acné. Seudo lupus.	Dosis usual.	Si
Rifampicina	10 mg/k/d. Oral o EV. Dosis estándar: 600 mg/d	<i>Orinas coloreadas</i> . Vómitos. Colestasis. Hepatitis tóxica (+ frec. en HIV+). Sind. seudo gripal. Interacciones med: + de 200. Anemia hemolítica, púrpura, nefritis aguda: toxicidad	Dosis usual (DU)	Si
Pirazinamida	25 mg/k/d, oral	Intolerancia digestiva. Hepatitis tóxica. Hiperuricemia	Ajustar al clearance. DU post diálisis.	Si
Etambutol	20 mg/k/d	Intolerancia digestiva. Neuritis óptica (control oftalmológico mensual).	Ajustar al clearance. DU post diálisis.	Si
Estreptomycin, Kanamicina, Amikacina, Capreomicina*	15 mg/k/d IM o EV diluida. No sobrepasar 1.000 mg/d.	Ototóxica y nefrotóxica. Alergia cutánea. Audiometría y creatinina mensual.	Ajustar al clearance. DU post diálisis.	NO (sordera congénita)

*Capreomicina es un antibiótico polipeptídico, que presenta menor resistencia cruzada con los aminoglucósidos que éstos entre si.

Tabla 2: Fluoroquinolonas anti-TB y fármacos de segunda línea orales.

Fármaco	Dosis y vía de administración	Efectos <i>colaterales</i> y tóxicos	Insuficiencia renal	Embarazo
Fluoroquinolonas: Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	750-1000 mg/d 400 mg/d 400 mg/d Todas vía oral. Lfx disponible EV.	<i>Baja toxicidad y buena tolerancia</i> . Fotosensibilidad, tendinitis, arritmias (rmy raros)	Ajustar por clearance.	No
Cicloserina-terizidona	10-15 mg/k/d, oral	Neurotoxicidad (convulsiones, sicosis, intento de suicidio).	Ajustar por clearance	Si
Etionamida-protonamida	15 mg/k/d, oral.	<i>Sabor metálico</i> . Hepatitis tóxica. Hipotiroidismo	Ajustar por clearance	No
PAS ácido PAS sódico	150 mg/k/d oral. 200 mg/k/d oral	Intolerancia digestiva, hepatitis tóxica, hipotiroidismo.	Dosis usual	Si

FÁRMACOS DEL GRUPO V:

a) Clofazimina: fármaco antileproso, que se ha utilizado en el tratamiento de micobacteriosis, especialmente MAC (*Mycobacterium avium complex*). Su indicación en tuberculosis es discutida, aunque existe cierta evidencia sobre su utilidad¹³. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo mostrando la eficacia de un régimen acortado en pacientes con TBMDR en Bangladesh¹⁴. La dosis a utilizar en TBMDR no está aclarada, oscilando en distintos protocolos entre 100 y 300 mg/d. Se deposita en piel, córneas e hígado. Los pacientes adquieren una intensa coloración amarillada especialmente con la exposición solar. La toxicidad es escasa, principalmente cutánea.

b) Linezolid: las oxazolidinonas han demostrado su actividad anti-TB *in vitro*¹⁵ y en grupos reducidos de pacientes, utilizándose especialmente en TBXDR y pacientes sin otras alternativas terapéuticas tanto HIV negativos como positivos^{16,17}. Su utilización a nivel programático está restringida por su alto costo así como la toxicidad, principalmente sobre el sistema nervioso periférico (polineuritis, mononeuritis de difícil regresión y neuritis óptica) y médula ósea (desde mono hasta pancitopenias). Las dosis de 600 mg/d e inclusive 300 mg/d (la mitad y ¼ de la dosis antibacteriana usual) parecen ser efectivas en TB^{18,19}. Se acompañan de dosis pequeñas de piridoxina (al igual que la cicloserina) en un intento de mitigar la toxicidad (100 mg/d).

c) Amoxicilina-clavulánico: el *M. tuberculosis* presenta resistencia *in vitro* a los antibióticos beta lactámicos mediada por beta-lactamasas. Se ha demostrado la actividad *in vitro* de la combinación amoxicilina-ácido clavulánico²⁰, aunque la experiencia clínica no ha acompañado consistentemente el descubrimiento. Se indica en TBXDR dentro de esquemas con escaso número de fármacos potencialmente útiles.

d) Imipenem: dos carbapenems (imipenem/cilastatin y meropenem) han demostrado eficacia *in vitro* contra el *M. tuberculosis* especialmente cuando son asociados a inhibidores de beta lactamasas como el ácido clavulánico. Existen algunas comunicaciones acerca de su eficacia clínica^{21,22}. Presentan el inconveniente de la necesidad de su aplicación por vía parenteral (idealmente EV, para obtener un pico sérico mayor) por lo que quedan restringidos a pacientes internados. Al igual que el anterior quedan reservados para situaciones restringidas (TBXDR por ejemplo).

e) Isoniacida en altas dosis: la H en altas dosis (15-20 mg/kg/d) es un enfoque potencialmente útil en pacientes con TB resistente a H en concentraciones bajas (0,1 mg/l) y sensibles a concentraciones altas (1 mg/l). Se está utilizando en esquemas estandarizados cortos y de bajo costo para TBMDR cuyos informes preliminares son entusiastas¹⁰. La Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias está utilizando ese tipo de esquemas en Camerún y Benín, así como Médicos Sin Fronteras en Armenia. La duración de dichos esquemas es variable (9 meses a un año) y van asociados a clofazimina, etionamida/protionamida, gatifloxacina y kanamicina. La comunidad científica internacional aguarda la publicación de estas experiencias que parecen de gran interés.

f) Tioacetazona: es una antigua droga anti-TB que presenta resistencia cruzada con H y Eto/Pto. Dejó de utilizarse en pacientes HIV positivos por la alta incidencia de epidermolisis. No se está utilizando en el mundo en tratamientos de TBMDR o XDR.

g) Claritromicina: no ha demostrado gran eficacia sobre *M. tuberculosis in Vitro*, ni existen experiencias clínicas que avalen su utilización en TBMDR o XDR.

PAUTAS TERAPÉUTICAS:

En la actualidad se acepta que el tratamiento de la TBMDR se basa en esquemas consistentes en una fase inicial que incluye un inyectable y 4 drogas orales a las que el paciente se presume que es sensible y que tiene una duración mínima de 6 meses (o cuatro meses luego de la conversión bacteriológica del cultivo). La denominada fase de continuación (4 drogas orales sin inyectable) es de 18 meses luego de la conversión del cultivo^{5,6,8,10}.

Así como H y R son los dos pilares del tratamiento estándar de la TB, la asociación fluoroquinolona anti-TB (Lfx o Mfx) más inyectable de segunda línea (Km, Am o Cm) los son para el tratamiento de la TBMDR. Justamente en la TBMDR se pierde el pilar H-R y en la XDR, además del primero se pierde el segundo (fluoroquinolona-inyectable de segunda línea).

Los fármacos de los grupos I a IV de OMS pasibles de ser utilizados en TBMDR son escasos: un inyectable de segunda línea (la S, por su considerable resistencia primaria y el abuso que se ha hecho de la misma con los denominados regímenes de retratamiento o categoría II de OMS), una fluoroquinolona anti-TB (Lfx o Mfx), y tres drogas orales que pueden ser todas del grupo IV (Cs/Tzd; Eto/Pto y PAS) o incluir una remanente de las de primera línea, preferentemente Z (las pruebas de sensibilidad al E son poco fiables, además de su poco potente acción antiibacilar).

La modalidad de tratamiento deberá ser supervisada, por lo menos de lunes a viernes y durante todo el tratamiento. Una razón muy importante para esto es que las mutantes resistentes a las drogas del grupo IV son del orden de 10^{-3} y como se indican los fármacos por separado, la posibilidad de selección de mutantes resistentes por fallas de la ingesta de los medicamentos son mucho mayores que con las drogas de primera línea.

Los regímenes a utilizar pueden ser estandarizados o individualizados. En pacientes en los que se van a emplear drogas de los grupos I al IV (habitualmente TBMDR o TBXDR que conserven sensibilidad a alguna de ellas) es preferible utilizar esquemas estandarizados, que básicamente son dos:

1) Estandarizado A, para pacientes sin tratamiento previo prolongado con fluoroquinolonas y/o inyectables de 2ª línea y con baja sospecha de TBXDR:

6 Km Lfx Cs Eto Z + 18 Lfx Cs Eto Z

2) Estandarizado B, para pacientes con antecedentes de tratamiento previo prolongado con fluoroquinolonas y/o inyectables de 2ª línea o con alta sospecha de TBXDR (contactos de caso índice XDR, por ejemplo).

6 Cm Mfx* Cs Eto PAS + 18 Mfx* Cs Eto PAS

*Mfx puede ser reemplazada por Lfx en altas dosis (1000 mg/d)

El tratamiento de la TBXDR es dependiente del patrón de resistencia bacilar: existen cepas que cumplen el criterio de XDR, es decir resistentes a Ofx y Km, pero son sensibles a Cs, PAS, Mfx y por ejemplo Cm. Obviamente es relativamente sencillo tratarlas con un esquema como el estandarizado B.

Por otra parte existen cepas que muestran resistencia a la mayor parte de las drogas de los grupos I al IV (resistencia en el antibiograma y en el paciente, que experimenta fracaso terapéutico con regímenes que las contengan). En esa situación es necesario recurrir a esquemas individualizados que incluyan drogas de grupo V (clofazimina, linezolid, imipenem, amoxi-clavulánico, H en alta dosis si es sensible a 1 mg/l y alguna droga de los grupos I al IV que presente sensibilidad en el antibiograma). El pronóstico en estos casos es más sombrío, dado que existe subyacente el riesgo de una monoterapia inadvertida (las pruebas de sensibilidad solamente brindan una orientación al respecto). La cirugía no suele ser una indicación en estos casos, que presentan habitualmente lesiones extensas bilaterales y terminan transformados en casos crónicos.

PERSPECTIVAS FUTURAS:

La base de la prevención de la TBMDR y XDR es un buen tratamiento estándar²³, supervisado y empleando en lo posible asociaciones fijas de drogas, que disminuyen la posibilidad de una monoterapia. La detección precoz de las formas resistentes de TB y su

tratamiento eficaz con fármacos de segunda línea permite acortar el tiempo de transmisión de la enfermedad.

Dentro de los nuevos fármacos que se están ensayando en pacientes, se encuentran tres: diarilquinolina (TMC 207), un derivado pirrólico y uno nitroimidazólico. Los tres son efectivos y uno de ellos, el TMC 207 se está empleando en una cohorte de más de 200 pacientes con TBMDR en Filipinas. Aún deberemos esperar unos dos a tres años hasta tener más claros el perfil de toxicidad, la dosis a emplear y que se licencien en el mercado.

De todos modos, el avance extraordinario de los métodos diagnósticos que permite una rápida detección de resistencias y una suficiente cantidad de fármacos de segunda y tercera línea de calidad asegurada indicados en condiciones de programa son medidas útiles para el control de la TBMDR y XDR en la actualidad.

Recordemos el ejemplo de las epidemias de TBMDR/Sida en USA a comienzos de los 90' asociadas a la reemergencia de la TB en el país provocadas, entre otros motivos, por el desmantelamiento de los programas de control. Fueron controladas mediante la aplicación de la estrategia DOTS para los casos sensibles y un adecuado manejo de los fármacos existentes en ese momento, volviendo a recuperar la TB una tendencia decreciente y la TBMDR y XDR a transformarse en solamente 157 casos anuales en 2007.

Bibliografía

- 1-World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO/HTM/TB/2009.426.
- 2-WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the World, 4th report. WHO/HTM/TB/2008.394
- 3-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second line drugs worldwide, 2000-2004. MMWR. 2006; 55:301-305.
- 4-Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet. 2006; 368:1575-80.
- 5-Dra Lucía Barrera. Reunión Nacional del Consejo Confederal de Control de la Tuberculosis. Ciudad de Buenos Aires, 16 y 17 de diciembre de 2009
- 6-WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/

TB/2008.402

7-Tratamiento de la tuberculosis. Una guía práctica elaborada por la Sección Tuberculosis de la Sociedad Argentina de Medicina Respiratoria. Abbate EH, Palmero DJ, Castagnino J y col. Medicina (B Aires). 2007; 67(3):295-305.

8-Palmero D y Grupo de Trabajo en Tuberculosis Fármacorresistente. Pautas latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente. Salud (i) Ciencia. 2008; 16 (1): 1366-1375.

9-Global Alliance for TB Drug Development . Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis. 2008; 88(2): 85–170.

10-Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2010; 10: 621–29 (Review).

11-Kam KM, Yip CW, Cheung TL, Tang HS, Leung OC, Chan MY. Stepwise decrease in moxifloxacin susceptibility amongs clinical isolates of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: correlation with ofloxacin susceptibility. Microb Drug Resistance.2006; 12: 7–11.

12-Peloquin CA, Hadad DJ, Pereira Dutra Molino L, et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 852–57.

13-Jagannath C, Reddy MV, Kailasam S, O'Sullivan JF, Gangadharam PRJ. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against Mycobacterium tuberculosis: in vitro, intracellular, and in vivo studies. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1083–86.

14-Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Van Deun A, Jai Maug AK, Hamid Salim A et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 684–692.

15-Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against Mycobacterium tuberculosis in a murine model. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1189–91.

16-Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2009; 34: 387–93.

17-Uso de una oxazolidinona en pacientes VIH/Sida con tuberculosis multirresistente y extensamente resistente. Cruz V, Bartoletti B, Palmero D y col. 36°. Congreso de Medicina Respiratoria y Jornadas Rioplatenses de Medicina Respiratoria. Mar del Plata 15 al 18 Noviembre de 2008. Resumen N° 24257. Revista Americana de Medicina Respiratoria Supl, Nov 2008: 15.

18-Park IN, Hong SB, Oh YM, et al. Efficacy and tolerability of daily half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2006; 58: 701–04.

19-Koh WJ, Kwon OJ, Gwak H, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2009; 64: 388–91.

20-Cynamon MH, Palmer GS. In vitro activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 1983; 24: 429–31.

21-Chambers HF, Turner J, Schechter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 2816–2821.

22-Hugonnet J, Tremblay L, Boshoff HI, Barry CE III, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Science. 2009; 323: 1215–18.

23-WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420

Ministerio de Salud de la Nación
Av. 9 de Julio 1925, (C1073ABA) Cdad. Autónoma de Bs. As.
Teléfono: (54-11) 4379-9000 / Web: www.msal.gov.ar

ISSN 1851-295X / ISSN 1851-4014 (en línea)