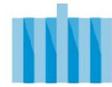




UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela

CONSUMO DE TABACO EN UNA POBLACIÓN CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PULMONAR, URUGUAY, 2018.

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II-2019 GRUPO 11

PORRO, V.

RAMOS, C.

RAMOS, D.

RAVERA

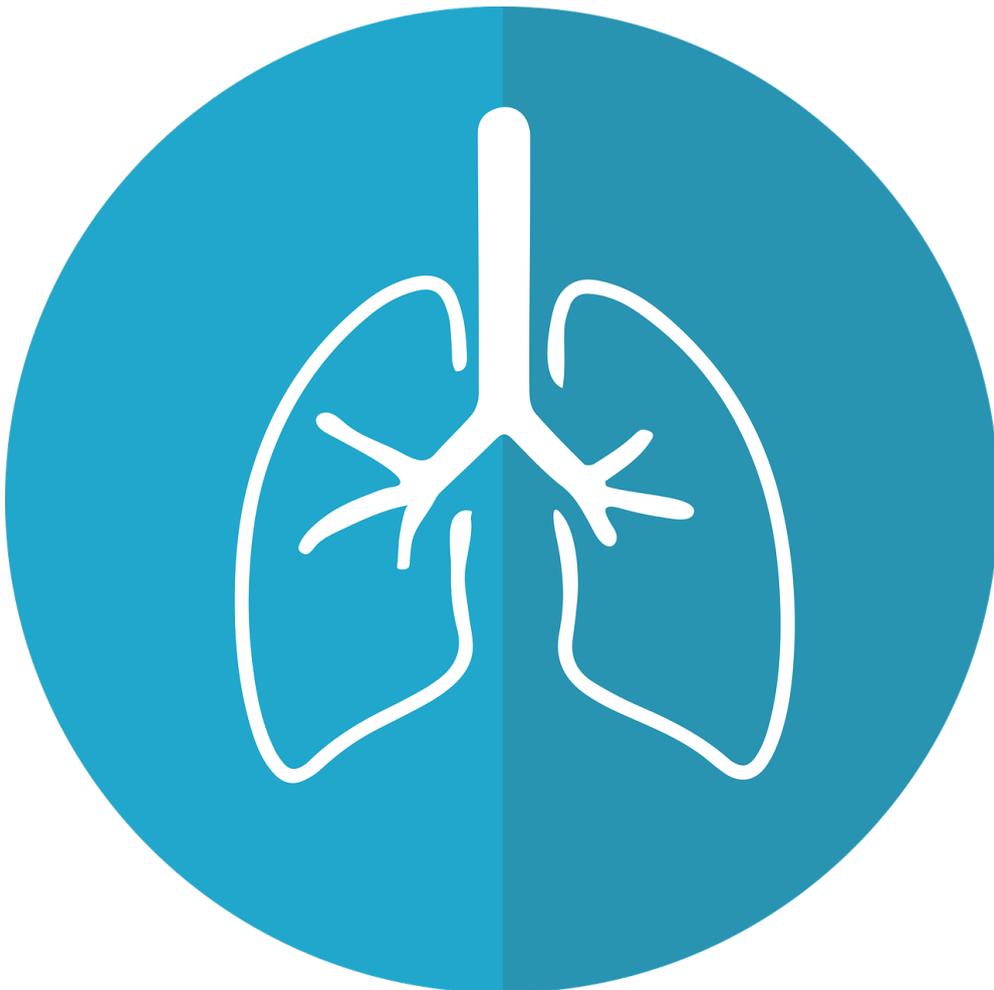
J.

REGGIARDO, C.

RIPOLL, E.

ORIENTADORAS: PROF. AGDA. DRA. LLAMBÍ L. PhD , ASIST. DRA. ROMERO S.

UNIDAD DE TABAQUISMO - CLÍNICA MÉDICA A. HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. MANUEL
QUINTELA.



Resumen	3
Abstract	3
Introducción	4
Marco teórico	5
Tuberculosis. Definición y epidemiología	5
Tabaquismo. Definición y epidemiología	6
Vínculo entre tabaquismo y tuberculosis	7
Patogenia	8
Estrategias combinadas	9
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Materiales y métodos	10
Diseño	10
Población de estudio	10
Criterios de inclusión y exclusión	11
Variables	11
Análisis estadístico	12
Consideraciones éticas	12
Resultados	12
Discusión	17
Hallazgos principales	17
En contexto	18
Fortalezas y debilidades	19
Conclusiones	20
Implicancias	20
Agradecimientos	21
Conflicto de intereses	21
Bibliografía	22

Resumen

Introducción: la tuberculosis pulmonar (TBP) es un problema de salud pública a nivel mundial. En Uruguay, la incidencia de esta enfermedad está en aumento. El tabaquismo es factor de riesgo para desarrollar tuberculosis y se asocia a negativización más tardía de las baciloscopías. Localmente, no hay registros previos de la relación entre TBP y tabaquismo. Este estudio busca evidenciar dicha asociación.

Objetivos: caracterizar a la población con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en relación a su estatus tabáquico; describir las características demográficas y comorbilidades; y establecer el efecto del tabaquismo en la negativización de las baciloscopías.

Método: se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo de cohortes, utilizando los datos del 2018 recabados por la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).

Resultados: se seleccionaron 918 individuos. La frecuencia de fumadores fue de 5,7%, el 94,3% restante no registraban su estatus tabáquico. 29,8% de los consumidores de drogas y tabaco eran hombres (16,2% eran mujeres). Los no fumadores tuvieron dos veces más chance de negativizar las baciloscopías a los 6 meses de tratamiento. Las personas alcoholistas fumaban más. Los individuos vulnerables socioeconómicamente tuvieron mayor frecuencia de consumo de drogas y tabaco. Los no fumadores tuvieron más baciloscopías negativas a los 6 meses, Odds Ratio (OR): 2,030; IC 95% (1,028 - 4,007).

Discusión: la mayor predominancia de tabaquismo en alcoholistas y en personas vulneradas socioeconómicamente, como el hallazgo de negativización más tardía de baciloscopías en fumadores, coincidieron con la literatura. Existieron dificultades al trabajar con una base de datos que no tuvo la protocolización ni rigurosidad requerida.

Conclusiones: la menor frecuencia de tabaquismo entre los pacientes con tuberculosis se debió a subregistro. Fumar sería un factor de riesgo para curas biológicas tardías. La vulnerabilidad socioeconómica asocia mayor frecuencia de tuberculosis, consumo de drogas y tabaco.

Palabras clave: tuberculosis, tabaquismo, baciloscopía.

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) is a global public health problem. In Uruguay, nowadays the incidence is increasing. Smoking is a risk factor to develop TB. It also associates with longer negativization of bacilloscopies. This study evaluated the relationship between TB and smoking status in Uruguay.

Objectives: to characterize the study population with diagnosis of pulmonary tuberculosis according to smoking status. The specific objectives were to determine the frequency of smokers; to describe their demographic characteristics and comorbidities according to their smoking status; and to establish the effect of smoking in the negativization of the bacilloscopies.

Method: An analytical, observational, retrospective, cohort study was performed, using the data from 2018 of the Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).

Results: 918 individuals were selected. The frequency of smokers was 5,7% and 94,3% had not had their smoking status reported. 29,8% of drugs and tobacco consumers were men. Non-smokers had double chance of having negative bacilloscopies at 6 months of treatment compared to smokers, OR: 2,030; IC 95% (1,028-4,007). Alcoholists were found to smoke more. Socially disenfranchised individuals had more frequency of consuming drugs and tobacco.

Discussion: The frequency of smoking and alcoholism, as well as smoking and socioeconomic deficiencies and longer period until negativization of bacilloscopies were consistent with scientific literature. There were difficulties working with a national, unique database which did not have the required protocolization and rigurocity.

Conclusions: the lower frequency of smoking found in patients with TB was due to underreporting. Smoking could be a risk factor for longer periods until biological cures. Socioeconomic vulnerabilty is associated to greater frequency of TB, drugs and tobacco.

Key words: tuberculosis, smoking, bacilloscopy.

Introducción

En la actualidad, la tuberculosis es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, predominando en los países en vías de desarrollo. En Uruguay, la incidencia de esta enfermedad se ha incrementado en los últimos años, concentrándose mayoritariamente en la capital del país y área metropolitana, en varones y jóvenes de entre 25 y 44 años de edad. Sin embargo, en el país no hay estudios que caractericen a la población con tuberculosis en relación con su estatus tabáquico.

Este estudio pretende evaluar la relación entre la tuberculosis pulmonar y el estatus tabáquico en la población uruguaya, analizando una base de datos que registra todos los casos diagnosticados en el territorio nacional. Tiene como finalidad generar nueva evidencia, que con estudios posteriores puedan devenir en estrategias asistenciales para el cese tabáquico al momento del

diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, dado que es una oportunidad para concientizar a los pacientes sobre la repercusión del tabaco en su salud.

Los servicios involucrados que participan en este estudio son la Unidad de Tabaquismo del Hospital de Clínicas y la Clínica Médica A, Prof. Dra. Gabriela Ormaechea.

Marco teórico

Tuberculosis. Definición y epidemiología

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa de transmisión aerógena producida por el bacilo ácido-alcohol resistente de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*, abreviado Mtb).

Representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, siendo la novena causa de muerte global y la principal causa de muerte por un agente infeccioso⁽¹⁾. Su curación requiere de un tratamiento prolongado, basado en múltiples fármacos no exentos de efectos secundarios.

La mayoría de los casos se presenta en países en vías de desarrollo del sudeste asiático y África. En la región de las Américas, Uruguay se encuentra por debajo de la media, con una incidencia de tuberculosis en el año 2018 del 28,6/100.000 habitantes. Sin embargo, en Uruguay, la incidencia de tuberculosis muestra una tendencia al alza desde comienzos del siglo XXI⁽²⁾, lo que contrasta con el descenso de 18% en la incidencia a nivel mundial en el mismo periodo⁽³⁾.

Por otra parte, Mtb ingresa por las vías aéreas e infecta al pulmón. Si la infección es controlada por el sistema inmunitario, la enfermedad no se desarrolla y el huésped presentará una infección tuberculosa latente (ITL), que puede o no transformarse en una enfermedad tuberculosa activa (ETA). Cuando en un paciente con ETA se confirma la presencia de Mtb en secreciones o muestras obtenidas de lesiones, se considera que la tuberculosis ha sido confirmada. Cuando la presentación clínico-radiológica, la epidemiología y la respuesta al tratamiento son compatibles con el diagnóstico de tuberculosis, pero no es posible aislar el bacilo, se denomina caso de tuberculosis no confirmado.

La tuberculosis puede ser pulmonar o extrapulmonar. La tuberculosis pulmonar es generalmente bacilífera, y esto tiene implicancias epidemiológicas, ya que los casos índices (los que transmiten la infección) más infectivos son bacilíferos. De las tuberculosis extrapulmonares, solo la laríngea es bacilífera, pero su frecuencia es menor a la pulmonar.

En 2018, el número total de casos de tuberculosis en Uruguay fue de 1002; 886 (88,4%) fueron casos de tuberculosis pulmonar, de los cuales el 72,7% fueron confirmados. La mayor

incidencia se encuentra entre los 25 y los 44 años, es decir, en la población económicamente activa. Una importante mayoría fueron varones, desconociéndose las razones por la cual los varones son más propensos a desarrollar la enfermedad.

La mayor incidencia de tuberculosis se encuentran en Montevideo (38,2/100.000 en 2015), y dentro de Montevideo, los municipios A y D presentan una incidencia alta, concentrando el 27.1% de todos los casos a nivel nacional.

Los principales grupos con riesgo de desarrollar tuberculosis en Uruguay son: las personas sin hogar, las personas privadas de libertad (tasa cada 100.000 habitantes de 742,2), los pacientes con VIH reactivo (tasa cada 100.000 habitantes de 1192,3) y los contactos de pacientes con tuberculosis. Los contactos son el grupo con mayor tasa de tuberculosis cada 100.000 habitantes (3784,6). Se define contacto a toda persona que ha estado expuesta a un caso índice, compartiendo tiempo y espacio común con él por extensos períodos durante el día en los tres meses anteriores al tratamiento o al inicio de este; independientemente de que convivan o no, de las características de la enfermedad, su localización y categoría diagnóstica (confirmado o no confirmado)⁽²⁾.

Son factores de riesgo para desarrollar tuberculosis: el género masculino, la edad avanzada, un estatus inmunológico comprometido (por infección por VIH u otras causas), la malnutrición, la diabetes, el alcoholismo, la exposición a humo de biomasa o la polución ambiental, un bajo nivel socioeconómico, y el tabaquismo⁽⁴⁾. Este estudio se centra en el tabaquismo como factor de riesgo, porque a pesar de ser uno de los más importantes, no existen antecedentes de estudios realizados en Uruguay que establezcan la relación entre tuberculosis y tabaquismo.

Tabaquismo. Definición y epidemiología

Según el Manual Nacional de Abordaje del Tabaquismo del Ministerio de Salud Pública (MSP), el tabaquismo se define, en consonancia con la definición operativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una enfermedad adictiva crónica. La sustancia responsable de la adicción es la nicotina actuando en múltiples órganos, principalmente el sistema nervioso central⁽⁵⁾.

El tabaquismo es una adicción porque presenta varias características como: conducta compulsiva y repetitiva, dependencia, tolerancia, síndrome de abstinencia y alteraciones de los aspectos sociales del adicto. Estas cualidades se relacionan con los aspectos biológicos, psicológicos y sociales de cada individuo⁽⁵⁾.

En la región de las Américas, el impacto en la salud que causa el tabaquismo se vincula con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (15%) oncológicas (26%) y las enfermedades respiratorias (51%)⁽⁶⁾. En Uruguay, en el año 2013 más del 50% de las muertes están vinculadas a enfermedades tabaco-dependientes. La mortalidad atribuible al tabaquismo es aproximadamente de 5.000 personas al año⁽⁵⁾.

Según la Encuesta Mundial del Tabaquismo en Adultos⁽⁷⁾, la prevalencia en Uruguay del tabaquismo en 2017, en personas de 15 años o más era del 21,6%, siendo mayor en hombres que en mujeres (25,6% vs 18,0%). Este estudio mostró que 72,9% de los pacientes fumadores planeaban o habían pensado en dejar de fumar, sin embargo, solo 10,3% de los fumadores planeaba dejar de fumar en el próximo mes. Finalmente, destaca que 11,1% de los adultos que trabajaban en ámbitos cerrados estuvieron expuestos al humo de tabaco en su trabajo, y 20% en su hogar, al menos una vez a la semana.

Es fumador toda persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos seis meses y se clasifican en fumador diario (1 cigarrillo al día por 6 meses) y fumador ocasional (menos de 1 cigarrillo al día). Se define fumador pasivo como aquella persona no fumadora, pero que respira humo de tabaco ajeno, humo de segunda mano y humo de tabaco ambiental. Ex fumador es la persona que, habiendo fumado, está en abstinencia al menos por los últimos 6 meses, y no fumador es la persona que nunca fumó o ha fumado menos de 100 cigarrillos en su vida⁽⁵⁾.

Vínculo entre tabaquismo y tuberculosis

El vínculo entre la epidemia de tuberculosis y la de tabaquismo está bien establecido⁽⁸⁾. El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar tuberculosis, tanto en sus formas pulmonares como extrapulmonares⁽⁸⁻¹⁰⁾. Según la OMS, el tabaquismo está vinculado al desarrollo de uno de cada cinco casos de tuberculosis. Probablemente esto explica la superposición existente entre las poblaciones con más incidencia de tuberculosis y más prevalencia de tabaquismo^(3, 6).

Una vasta evidencia demuestra que el tabaquismo incrementa el riesgo de ITL, ETA, y de morir por tuberculosis^(8, 9, 11). En tabaquistas, el diagnóstico de tuberculosis es más tardío y la presentación clínica es más severa, con más lesiones cavitadas a nivel pulmonar, tos más frecuente y productiva, y baciloscopías más positivas (mayor número de bacilos ácido-alcohol resistentes por baciloscopia), todo lo cual se relaciona con resultados más pobres del tratamiento y una mayor infectividad^(9, 11-13). Algunos estudios correlacionan al tabaquismo con una negativización de las baciloscopías más tardía^(14, 15), necesidad de tratamientos más prolongados,

mayor tasa de fallos en el tratamiento, menor adherencia al tratamiento⁽¹⁶⁾ y mayores probabilidades de portar cepas resistentes⁽¹⁷⁾.

Patogenia

El vínculo fisiopatológico entre el tabaquismo y la tuberculosis es mal conocido. Sin embargo, múltiples investigaciones han revelado algunos de los mecanismos implicados. Brevemente, en las vías aéreas de los tabaquistas existe una disminución del clearance mucociliar y un aumento de la secreción de mucina, lo cual favorece la adhesión de los gérmenes a los bronquios⁽⁹⁾. En el pulmón, el constante ambiente inflamatorio inducido por el tabaco también desregula los mecanismos de la inmunidad innata y, por consiguiente, de la adaptativa⁽¹⁸⁾.

En experimentos llevados a cabo en ratones, los expuestos al humo de tabaco presentaron un mayor número de macrófagos alveolares, pero con menor capacidad fagocítica y de quimiotaxis. Una vez los macrófagos alveolares fagocitan a Mtb, es necesaria la formación de un fagolisosoma donde el ambiente ácido y los radicales libres ejerzan un efecto bactericida. Mtb utiliza mecanismos para evitar la fusión del fagosoma y el lisosoma. Es sabido que la nicotina puede unirse a los receptores alfa 7 de los macrófagos, y que al hacerlo disminuye la capacidad de estos para funcionar a los fagosomas con los lisosomas, coadyuvando al mecanismo de evasión inmunitaria propio de Mtb^(18, 19).

Por otro lado, es crucial que las células presentadoras de antígenos migren a los ganglios regionales y presentan antígenos de Mtb para polarizar a los linfocitos a su fenotipo Th1. Los Linfocitos Th1 secretan interferón gamma, el cual activa a los macrófagos para aumentar su capacidad bactericida contra Mtb. Para favorecer la polarización a Th1, las células presentadoras de antígenos deben secretar IL-12 al momento de la presentación de antígenos de Mtb. En los ratones expuestos a humo de tabaco, este mecanismo está afectado, ya que la secreción de IL-12 está muy disminuida. Por lo que los linfocitos no logran activar a los macrófagos, que no solo ven disminuida su capacidad bactericida, sino también su capacidad quimiotáctica^(18, 20).

En presencia de Mtb, los macrófagos alveolares activados secretan RANTES, principal para quimio-atraer más linfocitos. En ratones expuestos a humo de tabaco, la secreción de RANTES es mucho menor. Los linfocitos pulmonares de los tabaquistas se polarizan a fenotipos disfuncionales para combatir la infección por Mtb, como Th2 y Treg. Todo lo cual favorece la reproducción de la bacteria, impide la formación de granulomas, y predispone a presentaciones más tardías y severas de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

Por último, es importante notar que cuando se interrumpe por 6 semanas la exposición de los ratones al humo de tabaco, los mecanismos inmunológicos se recuperan casi *ad integrum*⁽¹⁸⁾.

Estrategias combinadas

Es sabido que el momento del diagnóstico de tuberculosis es un “*teachable moment*” para aplicar medidas de cese tabáquico^(21, 22). Además, el tratamiento de la tuberculosis generalmente es directamente observado y el paciente debe concurrir a dispensarios para recibirlo, manteniendo un contacto estrecho con el sistema de salud. En este sentido, la OMS insta a vincular a las estrategias de cese tabáquico con los programas para combatir a la tuberculosis^(8, 23).

Hay tres acciones que han demostrado ser efectivas para la cesación tabáquica; consejo breve, terapia comportamental y terapia farmacológica. La primera se basa en la regla de las cinco A, que comienza por averiguar el estatus tabáquico, para luego realizar una intervención de consejo breve, apreciar la disposición del paciente a dejar de fumar, ayudar en este proceso y acordar fechas para seguimiento y medidas de intervención.^(8, 22, 24)

La segunda estrategia, es particularmente útil en los pacientes que no desean dejar de fumar. La terapia comportamental se basa en la regla de las cinco R. La primera R hace referencia a la relevancia, donde se anima al paciente al cese, informando acerca de sus beneficios en la cura de la tuberculosis. La segunda R, a los riesgos que conlleva seguir fumando. La tercera R menciona la recompensa, haciendo énfasis en los potenciales beneficios del dejar de fumar. La cuarta R hace hincapié en la resistencia, que consiste en detectar y abordar aquellas barreras que impiden al paciente dejar de fumar. Finalmente la última R es de repetición, que no es más que recordar los pasos anteriores y revisarlos^(8, 22, 24).

La tercera estrategia se basa en la intervención medicamentosa. La primera línea de tratamiento se apoya en las terapias sustitutivas de la nicotina y fármacos como el bupropión, vareniclina y citisina que en conjunto con las terapias conductuales logran mejores resultados⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Utilizar estas estrategias en pacientes con tuberculosis que a su vez son tabaquistas, ha demostrado aumentar las tasas de cesación tabáquica, disminuir la mortalidad, mejorar la adherencia al tratamiento antituberculoso y los resultados del mismo, en comparación a los pacientes que no son tratados para dejar de fumar tabaco y tienen más chances de continuar haciéndolo.

El estudio de Siddiqui et al⁽²²⁾ señala que no existen diferencias entre utilizar terapias comportamentales y terapias comportamentales más bupropión, pero otros estudios, como el de

Aryanpur⁽¹¹⁾, muestra que combinar ambas estrategias aumenta la tasa de cesación tabáquica en comparación a utilizar sólo terapia comportamental. Resta por conocer cuál es la mejor estrategia o estrategias a utilizar, pero los beneficios de utilizarlas es claro.

Otro pilar importante radica en descentralizar el tratamiento de la tuberculosis, lo que facilita el acceso de la población a los dispensarios⁽²⁷⁾ y viabiliza aún más desplegar estrategias de cese tabáquico en conjunto con estrategias de tratamiento antituberculoso.

Objetivos

Objetivo general

Caracterizar a la población con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en relación a su estatus tabáquico.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de tabaquistas en la población con diagnóstico de tuberculosis pulmonar.
- Describir las características demográficas y las comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, según su estatus tabáquico.
- Establecer el efecto del tabaquismo en la negativización de las baciloscopías de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo de cohortes.

Población de estudio

Fueron incluidos todos los individuos con diagnóstico de tuberculosis registrados en la base de datos de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP), que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.

La población inicial fue de 15504, correspondiente a los individuos ingresados en la base de datos de la CHLA-EP durante el período comprendido entre los años 2000 y 2018. Obtenidas las bases de datos se comprobó que múltiples variables de interés fueron establecidas en bases

de datos diferentes, usando identificadores distintos, lo que metodológicamente impidió consignar un identificador común para todos los individuos y fusionar las bases de datos para cumplir con el objetivo de este estudio. Por otra parte, la variable de interés principal (estatus tabáquico) no estaba consignada como tal hasta el final del período. Hasta el 2017 inclusive, la variable tabaquismo se consideró dentro de la variable “drogas”, siendo esto un obstáculo a la hora de considerar el estatus tabáquico separado del consumo de otras drogas. Por dicho motivo se decidió incluir sólo a aquellos ingresados entre el 1 de enero y 31 de diciembre de 2018, excluyendo 14389 individuos.

Durante el intervalo temporal seleccionado, la base de datos sí contaba con la variable “tabaquismo” como una variable cualitativa nominal. Además, fue metodológicamente posible revisar uno por uno los códigos identificadores asignados a cada individuo. De este modo, se posibilitó el aprovechamiento estadístico de la base de datos.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron: haber sido diagnosticado con tuberculosis entre los años 2000 y 2018, ser mayor de 18 años, estar registrado en la base de datos de la CHLA-EP. Se tomaron como criterios de exclusión, que el registro de un individuo esté incompleto, es decir, que presente falta de 2 o más variables de interés y el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.

Variables

Las variables a estudiar fueron seleccionadas según la información contenida en la base de datos de la CHLA-EP. Corresponden a las variables de interés: el estatus tabáquico, que se clasificó en fumador, no fumador/faltante, siendo esta una variable cualitativa nominal. La edad en años, medida como variable cuantitativa continua. El sexo como variable cualitativa nominal, destacando sexo predominante. La procedencia se describió como variable cualitativa nominal, especificando los departamentos con mayor incidencia. La situación social, que incluyó a la situación de calle y la situación de privación de libertad como variable cualitativa nominal. Las comorbilidades de interés se especificaron como variables cualitativas nominales, incluyéndose: diabetes mellitus (DM), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), consumo de alcohol e inmunodepresión. De los estudios diagnósticos se incluyó prueba de tuberculina (PPD), como variable cualitativa nominal, para establecer infección tuberculosa latente. Baciloscopía a los seis meses, tomada como variable dicotómica, dando como posibles resultados positivo o

negativo. Resultados de tratamiento, medidos en completo, curado, emigrado, fallecidos, pérdida de seguimiento y datos faltantes, como variable cualitativa nominal.

Análisis estadístico

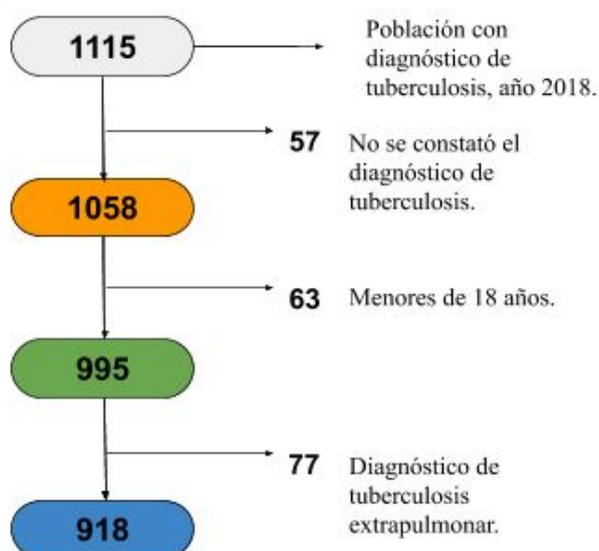
Se analizaron las variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas con medidas de resumen (media y desvío estándar). La relación de tabaquismo y tuberculosis se analizó con test de independencia tipo χ^2 cuadrado. Se realizó análisis multivariado mediante regresión logística en el que la variable dependiente fue la curación microbiológica a los 6 meses y la independiente el estatus tabáquico, ajustando por sexo y las comorbilidades como posibles factores de confusión (alcoholismo, diabetes mellitus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasias e inmunodepresión por drogas). Se estableció un valor de significación estadística de 0,05. Se realizó análisis estadístico con IBM SPSS™, versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), en sistema operativo Microsoft Windows 10,

Consideraciones éticas

El trabajo se evaluó por el comité de ética de la investigación del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” con aprobación del mismo el 10 de julio de 2019.

Resultados

De los 1115 individuos incluidos, se excluyeron 57 individuos en los que no se confirmó el diagnóstico de tuberculosis, 63 individuos menores de 18 años y 77 individuos con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar. En el estudio, se analizaron y estudiaron 918 individuos (figura 1.)



Se observó que la edad promedio de la población fue de $43 \pm$ desvío estándar (DE) 16,2 años. En cuanto a la distribución por sexo, predominó el masculino con una frecuencia de 66,4%. Con respecto al lugar de residencia, la población de estudio se distribuyó en tres departamentos principalmente: Montevideo con 52,4%, Canelones con 11,5% y Maldonado con 6,6%, los demás departamentos se englobaron en la categoría “otros”, ocupando el 29,5%. Un 0,8% de la muestra eran inmigrantes.

Un aspecto particularmente destacable, es que tan solo en un 5,7 % de los casos se consigna el estatus tabáquico como positivo, que corresponde a 52 individuos. En el restante 94,3% el estatus tabáquico se desconoce y un 0,1% corresponde a datos faltantes.

Respecto a la situación social la misma fue catalogada en dos grupos: personas privadas de libertad un 7,6% y personas en situación de calle un 4,1%. En relación al empleo, 19,3% estaba desocupado y 1,4% trabajaba en el sector salud. Considerando el consumo de sustancias, 22% presentó consumo de drogas al momento del diagnóstico, y 14,2 % de consumo problemático de alcohol. Dentro de las comorbilidades analizadas, 13,1% tenían infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 6,9% tenían diabetes mellitus y 1,3 % estaban catalogados como inmunodeprimidos por drogas (tabla 1.)

		Media	Desvío estándar
Edad (años)		43,2	16,23
		Frec. Absoluta n: 918	Frec. Relativa (%)
Sexo	Masculino	610	66,4
Departamento	Montevideo	481	52,4
	Canelones	106	11,5
	Maldonado	61	6,6
	Otros	270	29,5
Inmigrantes	Sí	7	0,8
Situación social	Privado de libertad	70	7,6
	Situación de calle	38	4,1
Empleo	Desocupación	117	19,3
Trabajador de la salud	Sí	13	1,4
Tabaquismo	Sí	52	5,7
	No/Se desconoce	865	94,2
Drogadicción	Sí	202	22
Comorbilidades	Alcoholismo	130	14,2
	VIH	120	13,1
	Diabetes mellitus	63	6,9
	Neoplasias	24	2,6
	Inmunodepresión por drogas	12	1,3

Tabla 1. Características demográficas, comorbilidades y consumo tabáquico de la población de estudio; *VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.*

Se destaca el alto porcentaje de datos faltantes, que alcanza el 60,6% de los casos en la variable “evolución” en la base de datos. Teniendo en cuenta los datos disponibles, se evidenció un 12,7% de éxito en el tratamiento para la tuberculosis a los 6 meses. En el 8,5% el tratamiento estaba completo al finalizar el período de evaluación. La pérdida de seguimiento fue de 7,8%, y 9,8% de los individuos fallecieron durante la evolución (tabla 2).

Evolución	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa %
Completo	78	8,5
Curado	117	12,7
Emigrado	5	0,5
Fallecido	90	9,8
Pérdida de seguimiento	72	7,8
Datos faltantes	556	60,6

Tabla 2. Descripción de la evolución en el tratamiento antituberculoso.

Se realizó la caracterización de las variables según estatus tabáquico. La evolución de la tuberculosis categorizada en forma dicotómica en curados/completos respecto a fallecidos/perdidos no mostró asociación significativa con el consumo de tabaco (tabla 3).

No obstante, se encontró que los no fumadores tuvieron significativamente mayor proporción de baciloscopías negativas a los 6 meses, respecto a los fumadores, con un Odds Ratio (OR): 2,030; IC 95% (1,028 - 4,007).

		Fumador(%)	No fumador (%)	Valor-p
Resultado de baciloscopía a 6 meses	Negativo	75	90.3	0.02
Evolución	Completo/curado	13.5	21.7	0.2
	Fallecido/PS	86.5	78.3	

Tabla 3. Asociación del estatus tabáquico con los resultados del estudio bacteriológico y la evolución del tratamiento antituberculoso; PS: pérdida de seguimiento.

Dado el valor de frecuencia de tabaquismo encontrado, se creó la variable conjunta "drogas y tabaquismo", bajo el supuesto de que existe una importante superposición entre el consumo de tabaco y otras drogas, y del conocimiento de que ambas variables se registraban en el mismo casillero del formulario en papel a partir del cual se completa la base, solo discriminando entre ambas en algunas oportunidades.

Se halló una asociación significativa entre la variable “drogas y tabaquismo” y el sexo masculino, con una frecuencia de 29,8 % frente a 16,2 % del sexo femenino (valor $p < 0,001$).

También se halló una relación estadísticamente significativa entre la desocupación y la variable “drogas y tabaquismo”, con una frecuencia de 57,1% entre los desocupados, en contraposición con 18,6% de las personas empleadas (valor $p < 0,001$). Así mismo, existe asociación estadísticamente significativa entre el consumo de drogas y tabaco y la situación de calle, con una frecuencia de 63,2% entre las personas en situación de calle, en comparación con 36,8% entre las que no lo están (valor $p < 0,001$).

Por otro lado, la asociación entre el consumo de drogas y tabaco con la situación de privación de libertad, no fue estadísticamente significativa (valor $p: 0,619$) (tabla 4).

		Drogas y Tabaquismo Sí (%)	Drogas y Tabaquismo No (%)	Valor- p
Sexo	Masculino	29,8	70,2	<0,001
	Femenino	16,2	83,8	
Desocupación	Sí	57,1	42,9	<0,001
	No	18,6	81,4	
Situación de calle	Sí	63,2	36,8	<0,001
	No	24,5	75,5	
Privación de libertad	Sí	28,6	71,4	0,619
	No	25,9	74,1	

Tabla 4. Asociación del estatus tabáquico y drogas con el sexo, situación social y privación de libertad.

Con respecto al estatus tabáquico y las comorbilidades, se vio una asociación positiva entre los pacientes tabaquistas y el alcoholismo (tabla 5). Por otra parte, las patologías como diabetes

mellitus, VIH, neoplasias e inmunodepresión por drogas no mostraron asociación significativa con el tabaquismo.

Comorbilidades	Fumador (%)	No fumador (%)	Valor p
Alcoholismo	34,6	12,9	<0,001
VIH	9,6	13,3	0,3
Diabetes Mellitus	5,8	6,9	0,513
Neoplasias	1,9	2,7	0,6
Inmunodepresión por drogas	0	1,4	0,4

Tabla 5. Asociación del estatus tabáquico y comorbilidades; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Discusión

Hallazgos principales

La media de edad de la población con diagnóstico de tuberculosis fue de 43 años.

Se encontró una frecuencia de fumadores de 5,7% en la población con tuberculosis. La misma se atribuyó a un subregistro de esta condición en la base de datos a la que se accedió. La frecuencia de alcoholistas en los tabaquistas fue significativamente mayor que en los no tabaquistas.

Cuando se consideró en conjunto la variable tabaquismo y drogas, la frecuencia encontrada fue similar a la frecuencia de tabaquismo en la población uruguaya.^(6, 8)

El consumo de drogas y el tabaquismo fue significativamente más frecuente en los varones con diagnóstico de tuberculosis. Los no fumadores tuvieron dos veces más chances de negativizar la baciloscopia a los 6 meses que los fumadores.

En cuanto a la situación social, la frecuencia de drogas y tabaquismo fue significativamente mayor en los individuos desocupados y aquellos en situación de calle.

En contexto

Al comparar con los datos registrados en la literatura sobre la epidemiología nacional⁽⁷⁾, la frecuencia de tabaquismo que se desprende del análisis de la base de datos, es tan solo la cuarta parte de la frecuencia hallada en la población general.

Este subregistro seguramente se deba a la existencia de un sesgo de información⁽²⁸⁾, que condujo a una mala clasificación de los sujetos respecto a su estatus tabáquico. Los errores introducidos por el personal que recoge la información, sumado a definiciones poco precisas de las variables y de cómo protocolizar el ingreso de los datos, dan como resultado registros subóptimos y difíciles de procesar con fines de investigación epidemiológica.

La mayor proporción de varones afectados por tuberculosis, es consistente con otros estudios.^(3, 7, 13, 24) Como se mencionó en la introducción, los varones parecen ser más propensos a desarrollar tuberculosis, aunque se desconoce su causa. Esta predisposición, sostiene que pertenecer al sexo masculino es un factor de riesgo.⁽⁴⁾ El hallazgo de una asociación significativa entre la variable conjunta “drogas y tabaquismo” y el sexo masculino, es consistente con lo reportado. Sin embargo, para lograr resultados más consistentes, debe disiparse la probable confusión que genera la presencia de otras drogas en esta variable conjunta.

La base de datos carecía de algunos indicadores del estatus socioeconómico, como el nivel educativo o el nivel de ingresos. En ella sí se constató el subsector (público o privado) al cual pertenecían las instituciones de salud donde se atendían los individuos con tuberculosis. No obstante, el subsector de salud actualmente no es un buen proxy socioeconómico. Se conoce que pertenecer a un estrato socioeconómico desfavorecido, es un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, y para una peor evolución de la misma.^(2, 6, 13, 23) Por ello, se utilizó la situación de calle y la desocupación como aproximaciones del estatus socioeconómico. Se consideró que los individuos desocupados y/o en situación de calle, pertenecían a sectores socioeconómicos más desfavorecidos y vulnerados. En este contexto, el hallazgo de una asociación significativa entre la población con tuberculosis en situación de calle y desocupada, con la variable “drogas y tabaquismo”, podría indicar que los sectores socioeconómicos más vulnerados asocian además, estos factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis y para una evolución más desfavorable de la misma.

La mayor frecuencia de alcoholistas en la población tabaquista, indicó que en este grupo poblacional existe una interacción de factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis y la peor evolución de su tratamiento.

No se halló una mayor frecuencia de consumo de drogas y tabaquismo en las personas privadas de libertad con diagnóstico de tuberculosis. Debe ser considerado dado que los sesgos de información por error de clasificación no diferencial, pudieron enmascarar resultados. Esto también debe tenerse en cuenta al considerar que no se halló asociación entre el estatus tabáquico y otras comorbilidades.

Contrariamente a la bibliografía⁽¹⁻⁴⁾, no fue posible establecer asociación entre el estatus tabáquico y la evolución del tratamiento antituberculoso. Esto fue provocado por la alta frecuencia de datos ausentes, que impidió una correcta clasificación según la evolución. Es probable que, al cierre de 2018, se desconociera la evolución de una proporción importante de individuos con tuberculosis.

Fortalezas y debilidades

La investigación se realizó sobre una base de datos preexistente, nacional y única, que provee datos estadísticos de importancia epidemiológica en nuestro país.

No obstante, en el transcurso del mismo se presentaron dificultades, la mayoría de las mismas inherentes a la base de datos que dificultó el manejo estadístico e interpretación de los datos. Muchos de los datos aportados no se ajustaron a las variables de interés planteadas al inicio de la investigación: esto fue resultado del desconocimiento de las variables de la base de datos, dada la imposibilidad del acceso a esta información previo a la aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética de la investigación. Por otra parte, existió un importante subregistro de múltiples variables, sobre todo de la variable tabaquismo, lo cual generó un discordancia con los datos reportados en la epidemiología nacional con respecto a su prevalencia.

La baja frecuencia de tabaquismo se debió a la existencia de un sesgo de información⁽²⁸⁾, que condujo a una mala clasificación de los sujetos respecto a su estatus tabáquico. Al haberse realizado un estudio de cohortes, el sesgo de clasificación fue no diferencial, ya que la magnitud del sesgo no depende de la presencia o ausencia de enfermedad. Este tipo de errores de clasificación no diferencial tienden a producir, aunque no siempre, una subestimación de la verdadera diferencia o asociación. Por lo tanto, no pudo descartarse que exista una subestimación de las mayores chances de negativización de la baciloscopia a los 6 meses, en pacientes no fumadores respecto a los fumadores.

Si bien en la base se clasificó a los individuos como fumadores, no se detalló el estado de no fumador, ni tampoco el de exfumador. Esto obligó a crear dos grupos, uno de fumadores, y otro de pacientes cuyo estatus tabáquico se desconoce. Aunque se dé por sobreentendido que quienes

no se clasificaron como fumadores es porque no lo eran, la importante discrepancia con la epidemiología nacional, no permitió descartar que una proporción significativa de individuos fumadores fueran clasificados en el grupo cuyo estatus tabáquico se desconoce. Esto también es coherente con una subestimación de los efectos del tabaquismo en los pacientes con tuberculosis.

Los errores introducidos por el personal que recoge la información, sumado a definiciones poco precisas de las variables y de cómo protocolizar el ingreso de los datos, dan como resultado registros subóptimos y difíciles de procesar con fines de investigación epidemiológica.

El compromiso grupal fue una fortaleza importante al momento de sortear las adversidades. La experiencia del equipo en el manejo de datos estadísticos y uso de recursos informáticos apropiados permitió una adecuada interpretación y procesamiento de los mismos.

Conclusiones

Se evidenció que la frecuencia de tabaquistas de este estudio fue inferior a la encontrada en la población uruguaya⁽⁷⁾. Sin embargo, la proporción de hombres tabaquistas y de mujeres tabaquistas se asimiló a la encontrada en la epidemiología nacional.

La asociación entre alcoholistas y tabaquistas fue significativamente mayor que en los no tabaquistas, en contraste con otras comorbilidades estudiadas en las que no se encontró asociación.

Los resultados de las baciloscopías a los 6 meses se negativizaron dos veces más en los pacientes no tabaquistas en comparación con los tabaquistas.

La situación socioeconómica deficiente, identificada como los individuos desocupados y en situación de calle, se encontró asociada con mayor consumo de drogas y tabaco.

La población privada de libertad no tuvo asociación estadísticamente significativa con el consumo de drogas y tabaco, lo que no es consistente con la literatura científica^(29, 30).

La base de datos utilizada no tuvo un manejo protocolizado del ingreso de los datos, lo cual introdujo un sesgo de información no despreciable al momento del análisis de datos⁽²⁸⁾. Esto implicó que no se pudiera afirmar que los resultados en los que no se encontró una evidencia estadísticamente significativa no tuvieran asociación, dada la probabilidad de subestimarlas.

Implicancias

Se destaca la importancia de mejorar la recolección de datos y la calidad de los mismos, utilizando definiciones e instrumentos de medida válidos, asegurando que el personal los apliquen de manera universal. En el caso de las variables de interés sería útil para la toma de

decisiones a nivel sanitario y la implementación de dispositivos de abordaje integral (tabaquismo y tuberculosis), que las bases de datos de tuberculosis contengan el estatus tabáquico categorizado en fumador, no fumador y ex fumador utilizando las definiciones universales. Es menester destacar la importancia de mejorar la recolección de datos en la misma, sugiriendo la implementación de un formulario informático de llenado remoto por los propios prestadores de salud, utilizando definiciones operativas universales que sean bien interpretadas por los operadores. También se debe considerar la implementación de campos obligatorios para la recolección de variables que son fundamentales desde el punto de vista epidemiológico; este fue el caso de la variable “tabaquismo”, la cual no solo no fue recabada de manera obligatoria, sino que además no permitió establecer el estatus tabáquico con precisión. Por otra parte, esta base podría incluir mejores indicadores del estatus socioeconómico, como el nivel educativo o el nivel de ingresos.

Se sugiere continuar investigando para conocer la verdadera magnitud de la asociación entre tabaquismo y tuberculosis, considerando que los sesgos de información por errores de clasificación no diferencial tienden a subestimar y/o enmascarar un efecto mayor.

Agradecimientos

El equipo agradece: al servicio de la Clínica Médica A, Prof. Dra. Gabriela Ormaechea del Hospital de Clínicas, Dr. Manuel Quintela, por brindar el espacio físico y acceso a internet para las reuniones de trabajo.

Al Departamento de Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina, por brindar asesoría respecto a los resultados encontrados mediante los análisis estadísticos en SPSS™, versión 20.0.

A la Unidad Académica de Bioética de la Facultad de Medicina, por aconsejar al equipo en la planificación del protocolo de investigación previo a su presentación ante el comité de ética.

A la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, por el acceso a la base de datos y a la aclaración de dudas e incertidumbres a medida que fue desarrollándose el trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Executive Summary. WHO [Internet]. 2018;8. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/tb18_ExecSum_web_4Oct18.pdf?ua=1%0A Fecha de acceso, junio 2019
2. Ministerio de Salud Pública. Guía nacional para el manejo de la Tuberculosis. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Facultad De Medicina-UdelaR. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Cátedra de Neumología. Uruguay, 2016. Available from: https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=download&slug=tuberculosis-guia-nacional-para-el-manejo-uruguay&Itemid=307
3. Díaz E, Díaz I, Echart C, Tessier F, Tessier N, Pujadas M. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Uruguay: enero 2008 - diciembre 2014. 2016;3(Supl 1):90–5.
4. Lu Y, Wang L, Duanmu H, Chanyasulkit C. Handbook of Global Tuberculosis Control. 2017.
5. Ministerio de Salud Pública. Manual Nacional de Abordaje del Tabaquismo en el Primer Nivel de Atención. [Internet]. 2013;33. Available from: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/URU_Manual.pdf
6. Niedzin M, Gaszyńska E, Krakowiak J, Saran T, Szatko F, Kaleta D. Gender, age, social disadvantage and quitting smoking in Argentina and Uruguay. Ann Agric Environ Med. 2018;25(1):100–7.
7. Instituto Nacional de Estadística (INE), Ministerio de Salud Pública (MSP), Fundación del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (Fundación CDC), Oficina de Tabaquismo y Salud del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Organización Mundial de la Salud (OMS). Encuesta Mundial del Tabaco en Adultos (EMTA). Uruguay, 2017. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/emta>
8. World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. A WHO / The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. 2007;1-63. ISBN 978 92 4 159622 0. Disponible en:

https://www.who.int/tobacco/publications/health_effects/tb_tob_control_monograph/en/

9. Underner M, Perriot J. Smoking and tuberculosis. *Press Medicale*. 2012;41(12 PART1):1171–80.
10. World Health Organization, Country Office for India, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. National Framework for Joint TB-Tobacco collaborative activities. 2017;1-54. Disponible en: <https://tbcindia.gov.in/WriteReadData/TB-Tobacco.pdf>
11. Masjedi MR, Hosseini M, Aryanpur M, Mortaz E, Tabarsi P, Soori H, et al. The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Cigar Smok rates Clin Progn Pulm Tuberc Mex*. 2017;21(3):351–6.
12. Rossato Silva D, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Henrique Bonini E, Ferlin Arbex F, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs *Diabetes mellitus*. 2018;
13. Bonacci RA, Cruz-Hervert LP, García-García L, Reynales-Shigematsu LM, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, et al. Impact of cigarette smoking on rates and clinical prognosis of pulmonary tuberculosis in Southern Mexico. *J Infect*. 2013;66(4):303–12.
14. Cailleaux-Cezar M, Loredó C, Silva JRL e, Conde MB. Impact of smoking on sputum culture conversion and pulmonary tuberculosis treatment outcomes in Brazil: a retrospective cohort study TT - Impacto do tabagismo na conversão de cultura e no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar no Brasil: estudo de. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2018;44(2):99–105. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000200099&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v44n2/1806-3756-jbpneu-44-02-00099.pdf
15. Jiménez-Fuentes MÁ, Rodrigo T, Altet MN, Jiménez-Ruiz CA, Casals M, Penas A, et al. Factors associated with smoking among tuberculosis patients in Spain. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–10.
16. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Meurice JC, Dautzenberg B. Tabagisme et observance du traitement antituberculeux. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2016;33(2):128–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.08.005>

17. Wang MG, Huang WW, Wang Y, Zhang YX, Zhang MM, Wu SQ, et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:873–87.
18. Shaler CR, Horvath CN, McCormick S, Jeyanathan M, Khera A, Zganiacz A, et al. Continuous and Discontinuous Cigarette Smoke Exposure Differentially Affects Protective Th1 Immunity against Pulmonary Tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(3).
19. Kulkarni R, Jeyaseelan S. Aiding and Abetting the Enemy: Nicotine Impairs the Macrophage Defense against Mtb . *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57(3):263–4.
20. Altet N, Latorre I, Jiménez-Fuentes MÁ, Maldonado J, Molina I, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182998.
21. Fatima O. TB and Tobacco - An Unholy Alliance. 2018.
22. Warsi S, Elsey H, Boeckmann M, Noor M, Khan A, Barua D, et al. Using behaviour change theory to train health workers on tobacco cessation support for tuberculosis patients: A mixed-methods study in Bangladesh, Nepal and Pakistan. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):1–14.
23. Wang J, Shen H. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China: Intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients. *BMC Public Health.* 2009;9:1–9.
24. Perriot J, Underner M, Peiffer G. Le tabagisme et l'aide à l'arrêt du tabac des patients atteints de tuberculose. *Rev Pneumol Clin [Internet].* 2018;74(6):391–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.09.002>
25. Aryanpur M, Hosseini M, Masjedi MR, Mortaz E, Tabarsi P, Soori H, et al. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly-diagnosed with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):1–10.
26. Dogar O, Barua D, Boeckmann M, Elsey H, Fatima R, Gabe R, et al. The safety, effectiveness and cost-effectiveness of cytisine in achieving six-month continuous smoking abstinence in tuberculosis patients—protocol for a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Addiction.* 2018;113(9):1716–26.
27. World Health Organization. Global WHO report on tuberculosis 2018. 2018.

28. Argimón JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4ª ed. Madrid: Ediciones Elsevier España S.L., 2013.
29. Sáenz Rojas Mario Alberto, Bejarano Orozco Julio, Alvarado Cordero Ronald, Briceño Barahona Gustavo Adolfo. Privados de libertad y drogas: experiencias en un régimen de confianza. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 1998 Dec [cited 2019 Oct 24] ; 15(1-2): 62-68. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00151998000200019&lng=en.
30. Howell BA, Guydish J, Kral AH, Comfort M. Prevalence and factors associated with smoking tobacco among men recently released from prison in California: A cross-sectional study. Addict Behav [Internet]. 2015 [citado 24 de octubre de 2019];50:157-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.06.017>