



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



ESTUDIO DESCRIPTIVO DE FACTORES DE RIESGO EN POBLACIÓN NO VIH CON TUBERCULOSIS EN URUGUAY 2016-2017

Monserrat Pérez
Agustina Rodríguez Quindt
Mariana Rodríguez Suchi
Ana Santacruz
María Belén Turnes
Milena Villeneau

Tutores responsables:
Prof. Dra. Mabel Goñi - Profesora Titular
Clínica Médica 2 - Hospital Pasteur
Dr. Mauricio Amaral - Profesor Agdo. Clínica
Médica 2 - Hospital Pasteur
Ciclo de Metodología Científica II - Grupo 77

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO.....	4
CONCEPTO	4
DEFINICIONES IMPORTANTES	4
DEFINICIONES OPERATIVAS PARA LOS CASOS	4
DEFINICIONES DE RESULTADO DEL TRATAMIENTO	8
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	8
FACTORES DE RIESGO.....	9
RIESGO DE EXPOSICIÓN	10
RIESGO DE INFECCIÓN	10
RIESGO DE ENFERMAR.....	11
OBJETIVOS.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
HIPÓTESIS DE ESTUDIO	17
MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	18
DEFINICIONES OPERACIONALES	19
NORMAS ÉTICAS	20
RESULTADOS	20
FACTORES DE RIESGO GENERALES	21
FACTORES DE RIESGO AGRUPADOS	22
FACTORES RELACIONADOS A COMORBILIDADES	22
FACTORES RELACIONADOS AL MEDIO SOCIOECONÓMICO.....	23
VARIABLES ESPECÍFICAS	24

DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
PERSPECTIVA A FUTURO	29
BIBLIOGRAFÍA.....	31
AGRADECIMIENTOS.....	37
ANEXOS	38
ANEXO I.....	38
ANEXO II	41

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de la población de personas de 18 años o más con tuberculosis (TB) no coinfectadas con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en Uruguay en el período del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2017.

Métodos: Se obtuvieron los datos de la base de datos anonimizada del registro nacional de TB perteneciente a la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP) para todos los casos de TB bacteriológicamente confirmada en el período del 1/1/16 al 31/12/17. Se excluyó a todos los individuos menores de 18 años y a todos aquellos con diagnóstico positivo para el VIH. Se clasificó a dichos individuos según el sector del sistema de salud de pertenencia. Se analizó la frecuencia y proporción de variables reconocidas como vinculadas a la enfermedad para cada subgrupo.

Resultados: Se registraron 1129 casos. La tasa de incidencia de TB para la población de 18 años o más no infectada por el VIH fue de 21,8 casos cada 100.000 habitantes para el año 2016. Se observó una proporción de factores de riesgo relacionados al medio socioeconómico de 43,8% del total de la población; estos predominaron en el sector público con un 57,4%. La pérdida de seguimiento para el sector público fue de 12,8%, mientras que en el sector privado fue de 3,0%. Se vio un porcentaje de fallecimiento de 38,8% entre los desocupados.

Conclusiones: Los factores de riesgo socioeconómicos predominaron en el sector público de salud. Dentro de estos, la desocupación fue la de mayor proporción y se asoció con mayor porcentaje de fallecimiento y pérdida de seguimiento como resultado de tratamiento con respecto a la población general. La mayoría de los casos presentaron la forma pulmonar, y dentro de la extrapulmonar la más frecuente fue la pleural.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis es una enfermedad huérfana, cuya erradicación es una prioridad para todo el planeta. Históricamente, esta se ha considerado una enfermedad de los marginados, encontrándose entre grupos vulnerables las mayores incidencias de la enfermedad. Si bien el más conocido de estos grupos es el de personas coinfectadas con VIH, este no es el único relevante. Conocer las características de dichos grupos es un paso clave para avanzar en el camino al control y erradicación de la misma.

En Uruguay, no contamos con estudios recientes que describan las características de estos grupos de riesgo en forma detallada y abarcando todo el país. El propósito de este estudio es satisfacer, al menos en parte, esta necesidad brindando además un contraste entre las características de los grupos de riesgo en relación al sector de la salud del que provengan.

Palabras clave: Tuberculosis, Factores de riesgo, no VIH, Epidemiología, Inmunodepresión No VIH.

MARCO TEÓRICO

CONCEPTO

“La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) o comúnmente llamado bacilo de Koch. Típicamente afecta a los pulmones (TB pulmonar) pero puede afectar también otros sitios (TB extrapulmonar). La enfermedad se propaga cuando una persona enferma libera el bacilo al aire, por ejemplo mediante la tos.

Se estima que solamente una pequeña proporción (5-15%) de los 1.7 billones de infectados con *M. tuberculosis* desarrollarán la enfermedad a lo largo de la vida. Sin embargo, la probabilidad de desarrollarla es más alta en aquellas personas infectadas con VIH y para las afectadas por factores de riesgo como lo son desnutrición, diabetes, tabaquismo y el consumo de alcohol.” Organización Mundial de la Salud (OMS).

DEFINICIONES IMPORTANTES ⁽¹⁾

DEFINICIONES OPERATIVAS PARA LOS CASOS

DEFINICIÓN DE CASO

Bacteriológicamente confirmado: son todos aquellos pacientes que tengan diagnóstico de TB, el cual puede haber sido confirmado a partir de muestras biológicas positivas por baciloscopía, cultivo o pruebas rápidas.

Casos incidentes: comprende todos aquellos casos nuevos, así como recaídas de TB.

Caso índice (CI): es todo caso de TB confirmado, ya sea bacteriológicamente o clínicamente diagnosticado, que es el primero en ser identificado, pudiendo tratarse de un caso nuevo o una recaída.

Contactos: son aquellos individuos que se han visto expuestos temporalmente a la enfermedad, al compartir un espacio y tiempo en común con el CI.

Contactos convivientes (o domiciliarios): son aquellos que han dormido bajo el mismo techo que el CI o han compartido largos períodos de tiempo durante el día con el CI, 3 meses antes del inicio del tratamiento anti-TB.

Contactos no convivientes (o cercanos): estos individuos no habitan la misma vivienda que el CI pero comparten espacios cerrados por periodos extensos de tiempo durante el día con el CI, con quien tienen una relación que puede ser personal, laboral, académica o de otro tipo.

Los casos, ya sea bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados, pueden clasificarse a su vez en función de:

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA ENFERMEDAD

a.1 **Tuberculosis pulmonar (TBP)**. Es la patología que cursa con afectación del parénquima pulmonar o del árbol traqueo bronquial. Comprende a la TB miliar, dada la lesión pulmonar por la que se caracteriza.

a.2 **Tuberculosis Extrapulmonar (TBE)**. Es la enfermedad que cursa con afectación de otros órganos, sin compromiso a nivel pulmonar.

La gran mayoría de estas provienen de siembras hematógenas, propias de la primoinfección. Las localizaciones extrapulmonares se encuentran relacionadas a la edad, raza, diferentes situaciones epidemiológicas, etc. Al tratarse de una enfermedad sistémica, es posible su presentación simultánea en varios órganos. En cuanto a su diagnóstico, este puede requerir de estudios más sofisticados como punciones, biopsias, entre otros procedimientos invasivos. Al igual que en el caso de la TB pulmonar, en las localizaciones extrapulmonares el diagnóstico se realiza con la demostración de *M.tuberculosis* en alguna muestra orgánica.

Con respecto a su tratamiento, no tiene grandes diferencias al realizado para las localizaciones pulmonares. ⁽³⁾

Todos aquellos casos que se presenten como TBP y TBE simultáneamente, siempre deben ser considerados como casos de TBP para el registro epidemiológico de Salud Pública del Uruguay.

EN BASE A LA HISTORIA PREVIA DE TRATAMIENTO ANTI-TB

Pacientes nuevos: pacientes que nunca han recibido tratamiento anti-TB o que lo han hecho por un periodo de tiempo menor a un mes.

Pacientes previamente tratados: pacientes que previamente han recibido tratamiento anti-TB por un periodo de tiempo mayor o igual a un mes.

Estos pueden ser *pacientes con recaída*: fueron previamente tratados con fármacos anti-TB, finalizando el tratamiento y siendo declarados como curados o tratamiento completo y vuelven a presentar síntomas.

CON RELACIÓN A LA CONDICIÓN DE VIH

Paciente con TB y VIH: pacientes con diagnóstico de TB, que presentan pruebas positivas para la detección del VIH al momento del diagnóstico de TB o evidencia documentada de asistencia por VIH.

Paciente con TB sin VIH: pacientes con diagnóstico de TB, que presentan pruebas negativas para la detección del VIH al momento del diagnóstico de la TB. Todo paciente inicialmente clasificado como no VIH que en el transcurso de su enfermedad tuberculosa desarrolle positividad para las pruebas de VIH, deberá ser reclasificado.

DEFINICIONES OPERATIVAS PARA LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN

Primoinfección: Es la que se presenta en individuos que nunca han estado expuestos a la TB y consiste en todas aquellas reacciones que ocurren en el organismo tras su primer contacto con *M.tuberculosis*.^(1, 2, 3, 4, 5)

Tuberculosis latente: Es la infección causada por *M.tuberculosis* que se pone de manifiesto con una prueba de tuberculina (PPD-Purified Protein Derivative) o Interferon gamma (IFN γ) release assay (IGRA) positivo, pero sin existir evidencia de enfermedad activa, lo cual incluye la presencia de síntomas, elementos radiológicos dados por alteraciones progresivas o evidencia microbiológica.^(2, 6, 7)

Tuberculosis activa: Es la enfermedad causada por *M.tuberculosis* que se expresa por signos clínicos y/o radiológicos, así como por la identificación del bacilo mediante pruebas microbiológicas.⁽²⁾

Tuberculosis del adulto/posprimarias: es la enfermedad tuberculosa que se presenta en la edad adulta, generalmente en los primeros 2 a 5 años después de la primera infección, significando que la infección puede progresar luego del desarrollo de una respuesta inmunológica específica adecuada. Dicho episodio se puede desencadenar por dos vías:

Reinfecciones exógenas: son nuevas infecciones que asientan en individuos previamente infectados con *M. tuberculosis*.

Reactivaciones endógenas: son infecciones desencadenadas a punto de partida de la reactivación de focos latentes, derivados de siembras posprimarias.^(2, 3, 6, 8, 9)

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD ACTIVA: ESTUDIOS BACTERIOLÓGICOS

Baciloscopía: es una técnica de microscopía que permite la identificación del bacilo de Koch. Generalmente se realiza mediante la tinción de Ziehl-Neelsen. Se puede realizar a partir de múltiples muestras, siendo la de esputo la más frecuentemente utilizada.

Cultivos: permite observar el crecimiento de los microorganismos, identificar las micobacterias y realizar tests de sensibilidad a las drogas anti-TB; se pueden efectuar en medios de cultivo sólidos (Lowenstein-Jensen) o líquidos.

Técnicas moleculares^(1, 6): consisten en la amplificación del genoma de *M. tuberculosis* a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

GeneXpert/MTB/RIF: permite la identificación simultánea de *M. tuberculosis* y de resistencia a la Rifampicina.

Genotype MTB DR plus (HAIN test): permite la identificación simultánea de *M. tuberculosis* y de resistencia tanto a la Rifampicina como a la Isoniacida.

Test de sensibilidad a drogas (TSD): pueden ser de dos tipos: fenotípicos (detectan el crecimiento bacteriano en los cultivos al ser sometidos a concentraciones predeterminadas de las drogas) o

genotípicos (identifican las mutaciones responsables de las resistencias a la Rifampicina e Isoniacida).

DEFINICIONES DE RESULTADO DEL TRATAMIENTO

Se debe hacer la distinción entre TB sensible a los medicamentos y TB resistente a los medicamentos (TB-RR/MDR/XDR, pacientes tratados con fármacos de segunda línea).

TB SENSIBLE⁽¹⁾

Curado: caso bacteriológicamente confirmado de TBP que presenta una baciloscopía positiva al inicio del tratamiento y un cultivo negativo en el último mes del tratamiento y como mínimo otro una vez anterior.

Tratamiento completo: TB confirmada que ha recibido tratamiento completo sin mostrar fracaso, pero que no presenta registros de muestras de esputo negativas durante el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión previa.

Fracaso del tratamiento: TB confirmada que ha recibido tratamiento pero presenta muestras de esputo positivas a partir del 4to mes del inicio del tratamiento.

Fallecido: Paciente con TB confirmada que muere por cualquier razón previo al inicio o tras la instauración del tratamiento anti-TB.

Pérdida de seguimiento: Paciente con TB confirmada que no comenzó o abandonó el tratamiento tras el primer mes.

No evaluado: Paciente con TB confirmada al que no se le han asignado (se desconocen) resultados del tratamiento.

Tratamiento exitoso: comprende a todos aquellos pacientes curados y con tratamientos completos.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA^(1, 10)

Hoy en día, la TB tiene una incidencia de 10,4 millones a nivel mundial. De estos, tan solo 10% son individuos coinfectados con el VIH. Históricamente, la enfermedad se ha concentrado en poblaciones marginadas, tanto mundial como localmente. Los sitios de mayor incidencia a nivel mundial son: el sudeste asiático, África y el Pacífico Oeste, ocupando las Américas y Europa el último lugar. Se considera incidencia alta una tasa superior de 50 casos cada 100.000 habitantes;

media-alta entre 25 y 50; media-baja entre 10 y 25 y de baja incidencia menos de 10 casos cada 100.000 habitantes. Dentro de las Américas, los países con mayor incidencia son Haití, Perú, Bolivia, Guayana y Brasil. Uruguay ocupa el puesto 16, con una incidencia de 29 casos cada 100.000 habitantes en el 2016, seguido de países como Argentina, Chile, México, Cuba, Estados Unidos y Canadá.

Particularmente en Uruguay, la incidencia se caracteriza por ser heterogénea según la zona geográfica. Para la población general, esta fue aproximadamente de 26,7 cada 100.000 en el 2017, pero fue de 38 cada 100.000 en Montevideo. Departamentos como Soriano y Maldonado le siguen en incidencia con 32 y 29,8 casos cada 100.000 respectivamente; mientras que Río Negro, Lavalleja y Colonia presentan incidencias bajas.

Si bien la incidencia global del Uruguay no es alta, la misma merece especial atención dada la tendencia que ha seguido en los últimos años. Esta mostraba un descenso progresivo mantenido hasta el año 2006, cuando se lograron valores tan bajos como 16 casos cada 100.000. En este momento se produjo un punto de inflexión, comenzando un ascenso franco hasta el año 2016, cuando se alcanzó una incidencia estimada de 29 casos cada 100.000. Este comportamiento se ha atribuido a una disminución de la intensidad en los esfuerzos por erradicar la enfermedad; mientras que en el año 2008 se estudiaba un porcentaje superior al 80% de las personas que conviven con enfermos tuberculosos, en el año 2015 se llegaron a estudiar tan solo el 58% de estos.

La incidencia también se distribuye en forma desigual según el rango etario; siendo la franja entre 25 y 34 años la que presenta mayor incidencia (42,1 casos cada 100.000), seguido de la franja entre 34 y 44 años (40 casos cada 100.000). La franja de menor incidencia se encuentra entre los 5 y 14 años, donde llega a 5,6 casos cada 100.000. Los grupos de riesgo son grupos de individuos que presentan “características que aumentan el riesgo de progresión de una infección subclínica por *M. tuberculosis* a enfermedad propiamente dicha”. Entre ellos se destacan las personas privadas de libertad (PPL), con una incidencia de 754 casos cada 100.000; las personas coinfectadas con VIH, con una incidencia de 1.209 cada 100.000; y las personas que conviven con enfermos tuberculosos, que presentan una incidencia de 1.703 cada 100.000.

FACTORES DE RIESGO

La OMS define factor de riesgo (FR) como: “Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”⁽¹¹⁾. Específicamente para la TB, se puede dividir a los FR en tres tipos: de exposición, de infección o de enfermedad.

RIESGO DE EXPOSICIÓN

Los FR de exposición son aquellos que aumentan la probabilidad del individuo de enfrentarse al agente. Estos son de naturaleza exógena y tienen que ver con el número de casos contagiosos en la comunidad, la duración de la etapa en la que el individuo puede contagiar a los demás y las condiciones de la interacción entre el caso y el individuo susceptible. Situaciones que aumentan el riesgo de exposición incluyen: el hacinamiento o vivir en una zona urbana.

RIESGO DE INFECCIÓN

Las condiciones que aumentan la probabilidad de infectarse pueden ser de naturaleza exógena o endógena.

Las exógenas describen características del inóculo como el tamaño y número de partículas infecciosas, la intensidad de exposición o la capacidad de movilización del aire. En cuanto al tamaño de las partículas, se reconoce que son más infectivas aquellas que miden menos de 5 μm , las partículas de Wells, que pueden alcanzar el alvéolo con mayor facilidad. La intensidad de exposición depende de dos condiciones: qué tan estrecho es el contacto entre el enfermo-persona susceptible y la capacidad del enfermo de disipar la enfermedad. Los individuos con mayor infectividad son los que presentan una baciloscopia positiva, independientemente del resultado del cultivo. Les siguen en capacidad de transmisión los enfermos que presentan baciloscopia negativa con cultivo con resultado positivo. Por último, los tuberculosos con baciloscopia y cultivo negativos igualmente presentan la capacidad para transmitir la enfermedad aunque con menor infectividad. Por lo tanto, independientemente del resultado de estas pruebas, se debe tener en cuenta que toda persona con TB es potencialmente transmisor de la enfermedad. En cuanto a la estrechez del contacto enfermo-sano, este se puede dividir en domiciliario o cercano. La capacidad reducida de movilización del aire aumenta el número de gotitas Pflügge, por lo que la ventilación del ambiente es una medida útil para reducir la infección.

La respuesta inmunitaria del huésped es el factor endógeno incidente en la probabilidad de infección. Hace referencia a la capacidad de ciertos individuos de resolver la infección, evitando la progresión a la enfermedad, lo que sucede en la minoría de los casos. Lo más frecuente sin embargo, es que se activen mecanismos de inmunidad celular, que contienen la infección y esta se mantiene latente por un tiempo indefinido. En algunos casos, en el encuentro inicial con el

microorganismo, el sistema inmune innato lo elimina haciendo que tenga poca probabilidad de multiplicarse; esto explicaría por qué no todas las personas que entran en contacto con el bacilo contraen la infección.

RIESGO DE ENFERMAR

Los FR de enfermar son de naturaleza endógena. Estos corresponden a características del individuo que hacen más probable su conversión a enfermedad activa, una vez se encuentren infectados. Esto se debe a que la infección con *M. tuberculosis* es una condición necesaria pero insuficiente para la progresión a enfermedad tuberculosa. Los factores demostrados que determinan esta progresión son condiciones que en algunos casos interfieren en la respuesta inmune del individuo, mientras que en otros facilitan la progresión por mecanismos no determinados. Entre estos se destacan la coinfección con el VIH; los tratamientos inmunosupresores (IS), tanto con agentes biológicos como con corticoides; edades extremas de la vida; ciertas comorbilidades como DM; desnutrición y la ERC. También puede ser un FR el abuso de sustancias como tabaco, alcohol o drogas intravenosas. A su vez, se destaca la influencia en la probabilidad de enfermar el tiempo desde la infección ya que esta es máxima en los 5 años sucesivos a la conversión a PPD positiva. Además, el antecedente personal de TB y la presencia de lesiones fibróticas pulmonares también son considerados FR de enfermar. En último lugar, hay ciertas circunstancias sociales que vuelven a la persona más vulnerable a desarrollar la enfermedad como: ser parte del personal de salud, ser inmigrante, ser una PPL o pertenecer a un medio socioeconómico deficitario. Esta última condición tiene una incidencia especialmente importante en la probabilidad de progresión, la cual difícilmente podrá separarse de otros FR que suelen superponerse con la condición de pobreza como el hacinamiento, la desnutrición o el menor acceso a la salud.

FACTORES DE ALTO RIESGO⁽¹²⁾

HIV: El reporte global de TB de la OMS del año 2017 informó un riesgo relativo (RR) de 22, siendo el FR que más peso tiene. Se estima que para el 2015, 1.000.000 de los 10.400.000 casos de TB del mundo podrían atribuirse al VIH.⁽¹⁰⁾

Trasplante con uso de IS: Existen reportes de series de trasplantados con prevalencias de TB tan altas como 10-15% en países donde esta enfermedad tiene incidencia media-alta. El riesgo de enfermar es máximo en el primer año post-trasplante y puede ser debido a reactivación de infección latente, adquisición de novo, transmisión nosocomial o por recepción desde el donante.⁽¹³⁾

Contactos: Investigaciones en este grupo mostraron que entre el 5 a 10% de los contactos íntimos de enfermos con baciloscopías positivas tendrán una TB activa en los próximos dos años siguientes al diagnóstico del caso índice. En algunos países, entre el 2 a 4% de los contactos de un paciente con una TB bacilífera, al momento del diagnóstico ya está enfermo. Debido a esto, es recomendable al momento del diagnóstico del caso índice examinar a todos llamados contactos íntimos, es decir, los que están por lo menos seis horas diarias en estrecho vínculo con el enfermo. Es aconsejable además hacer una nueva evaluación a los dos o tres meses siempre y cuando los recursos y el sistema sanitario lo permitan.

Para aumentar el rendimiento del examen de contactos, se puede hacer en círculos epidemiológicos concéntricos, que incluyen tres grandes círculos que se estudiarán de forma progresiva, siempre y cuando la prevalencia de infectados en el círculo anterior supere a la de la población en general. Estos son: contactos íntimos de casos con baciloscopías positivas, contactos frecuentes de enfermos con baciloscopías positivas (por ejemplo trabajo), y contactos casuales de pacientes con baciloscopías positivas.

Si un enfermo ha contagiado a varios de sus contactos íntimos, frecuentes y casuales, se debe ampliar el tercer círculo e investigar todos los lugares al que el paciente asiste.⁽³⁾

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAIS): Las enfermedades autoinmunes surgen ante la pérdida de tolerancia a estructuras propias lo cual genera reacción inmune alterada. El tratamiento de estas enfermedades que se basa en IS, así como el proceso propio de las mismas, expone a los pacientes al desarrollo de infecciones oportunistas entre las que se encuentra la TB, ya que la respuesta inmunológica es ineficaz. Los pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas en los que se utilizan cada vez con más frecuencia fármacos IS como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y corticosteroides constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar infecciones oportunistas. En los últimos años se ha registrado un claro aumento de TB en estos pacientes, considerando nuevos y reactivaciones.⁽¹⁴⁾

En el caso de la artritis reumatoidea (AR), los anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α) constituyen un gran avance para su tratamiento. Sin embargo, han mostrado varias complicaciones y efectos adversos; entre ellos es de gran importancia mencionar las infecciones por micobacterias (principalmente TB) y otras infecciones (bacterianas, virales, micóticas).

La terapia con anti-TNF α se relaciona a una mayor morbimortalidad por infecciones oportunistas debido al rol fisiopatológico del TNF α el cual aumenta la capacidad fagocítica de macrófagos que

en última instancia provocan la muerte de micobacterias. Por lo tanto la ausencia de TNF α previene la formación de granulomas y así la infección tuberculosa no puede ser contenida.⁽¹⁵⁾ Por otro lado, la carencia del mismo también hace que la sensibilidad diagnóstica de las baciloscopías se reduzca, dificultando y retrasando el diagnóstico. Por ello, un déficit de TNF- α provocaría un desbalance entre el huésped y la micobacteria, a favor de la última.⁽¹⁶⁾

De acuerdo a registros nacionales de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes⁽¹⁾ (CHLA-EP), los individuos que se encuentran bajo tratamiento con anti-TNF α presentan entre 2 y 22 veces más riesgo de progresar a TB activa en comparación con aquellos individuos que no reciben este tipo de fármacos. Asimismo, las personas tratadas con otros IS y/o glucocorticoides sistémicos de forma crónica (definida como 15 mg o más por día durante 1 mes) tienen un RR de 2,8 respecto de aquellas que no se encuentran bajo este tratamiento.

Según un estudio publicado en 2001 en Inglaterra⁽¹⁷⁾ los tratamientos con anti-TNF α aumentan el riesgo de reactivación de una TB latente, esto se debería a las funciones que el TNF- α desarrolla, entre ellas participa en el reclutamiento de células fagocíticas para el desarrollo de granulomas y podría ser responsable de algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como pérdida de peso y sudoración nocturna. También se observó que, además de incrementar el riesgo de reactivación de una TB latente, podrían aumentar el riesgo de adquirir una infección nueva. Las formas de presentación más habituales son las extrapulmonares (60% de los casos), la tercera parte de estos se manifiestan con formas diseminadas.⁽¹⁶⁾

Un estudio de casos realizado en el Hospital Pasteur de Montevideo por Gaudio J. y cols.⁽¹⁸⁾ destaca que “ante la mayor susceptibilidad de desarrollar infecciones oportunistas en pacientes con EAIS es importante mantener un alto nivel de sospecha, así como el uso de herramientas paraclínicas que permitan detectar de manera precoz aquellos pacientes afectados de TB latente”.

Enfermedad Renal Crónica (ERC) y hemodiálisis: Se estima que la ERC en etapa de diálisis supone un aumento del riesgo de TB de 6.9-52.5 veces. Se reconoce además que en este grupo es mayor la incidencia de TB extra-pulmonar.⁽¹²⁾ En un estudio iraní⁽¹⁹⁾ realizado en 695 pacientes en un centro de diálisis, se observó una incidencia de TB de 0,0115 en relación a la incidencia de 0,00022 de la población general. Por otra parte, un estudio multicéntrico⁽²⁰⁾ realizado en Turquía identificó una incidencia de TB en los pacientes en diálisis de 3,1%, un valor muy superior al de la población general para este país.

Ser inmigrante de un país de alta endemia: Este grupo de individuos importa la epidemiología de su país de origen al país en el que se insertan, a lo que se suma la dificultad que suelen presentar estos grupos para acceder al sistema de salud. Por este motivo, dichas personas suelen perpetuar y esparcir la enfermedad en países en los que la misma había sido previamente controlada.⁽³⁾ El riesgo asociado a esta condición es difícil de cuantificar dado que existe gran heterogeneidad entre los posibles países de origen,⁽¹²⁾ tanto en cuanto a la incidencia como con respecto a sus políticas de vacunación. Por este motivo el establecimiento de políticas estandarizadas de cribado y vacunación supone un verdadero desafío.

Ser trabajador de la salud: Se ha identificado un riesgo aumentado 10-50 veces en esta población.⁽³⁾ El aumento de riesgo en esta población se debe a la mayor exposición que presenta este grupo. En muchos casos, este riesgo aumentado puede deberse a la ausencia de medidas apropiadas de seguridad y sanidad, por ejemplo falta de circulación del aire, medidas de aislamiento o de mascarillas adecuadas.⁽¹²⁾ Es especialmente relevante el control de la exposición y transmisión en este grupo ya que los mismos se encuentran potencialmente expuestos a cepas resistentes y multirresistentes y toman contacto, además, con otros grupos especialmente vulnerables (ej. pacientes con ERC).⁽³⁾

Ser una persona privada de libertad: La incidencia de esta enfermedad es mayor en la población carcelaria en comparación con la población en general. La población carcelaria representa un grupo vulnerable para el desarrollo de esta enfermedad debido a que el ambiente en donde se encuentran es propicio para la misma, contribuyen a este hecho el hacinamiento y la dificultad de acceso al sistema de salud. Según datos de un estudio llevado a cabo en la población carcelaria de Brasil en el año 2014, esta representaba un 0.3% de la población total; de esta proporción provinieron el 7.8% de los nuevos casos incidentes de TB notificados en el país en ese año.⁽²¹⁾

Situación de calle: La tasa de TB en estos pacientes es hasta 20 veces mayor que en la población general, según datos de la OMS; a su vez, los resultados del tratamiento para esta enfermedad suelen ser peores.

En un metaanálisis llevado a cabo por Parriott et. al⁽²²⁾ acerca del estudio de TB y su asociación con el cuidado sanitario en la población de individuos en situación de calle, se encontró que esta población presenta un mayor riesgo de contraer la infección por la exposición a determinados

condicionantes, como son refugios concurridos, el uso de sustancias ilícitas y la co-infección por VIH.

En un estudio cualitativo intersectorial realizado por WJ Connors et. al⁽²³⁾ que analizó el contexto de los refugios para personas en situación de calle y su asociación con una mayor incidencia de TB durante un brote en Atlanta, se encontró que los patrones de comportamiento referentes al estado de salud por parte de los individuos en situación de calle se ven influenciados por el miedo a ser catalogado como “enfermo”, exponiéndose a discriminación y aislamiento. Ello favorece un curso más prolongado de la enfermedad por un franco retraso en su diagnóstico y conlleva a mayores complicaciones tanto individuales como comunitarias.

Uso de drogas ilícitas: “Las personas que se inyectan drogas ilícitas tienen un mayor riesgo de contraer TB, tanto tengan o no coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana”. Además, presentan un mayor riesgo de desarrollar TB activa una vez hayan sido infectados.⁽²⁴⁾

FACTORES DE BAJO RIESGO

Diabetes Mellitus (DM): Rami H. Al-Rifai et. al⁽²⁵⁾ llevaron a cabo una revisión sistemática con metaanálisis, en donde se estudio la asociación entre la DM y el desarrollo de TB activa. El OR para el desarrollo de TB global, es decir, considerando todos los estudios incluidos, fue de 2.00 (95% CI 1.78-2.24). Además, considerando solamente los 4 estudios prospectivos incluidos, se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 3.59 (95% CI 2.25-5.73). Por lo tanto, existe clara evidencia que fundamenta a la DM como un FR para el desarrollo de la TB.

Tabaquismo: Una revisión sistemática y metanálisis realizado por Bates, Khalakdina, y Pai,⁽²⁶⁾ se centró en establecer la relación entre el tabaquismo y la infección por TB, la enfermedad y la mortalidad. El objetivo de estudiar y comprender esta posible asociación es mejorar las intervenciones en la población, sean estas de prevención o de asesoramiento. Los resultados sugieren que fumar se asocia con un RR de aproximadamente 1.7 para la infección, RR 2.3 a 2.7 para la enfermedad TB y con respecto a la asociación con la mortalidad no se obtuvieron resultados claros.

Estado de desnutrición: Si bien la desnutrición genera un riesgo relativo de TB de tan solo 3,1-3,3 esta es la causa a la que se le atribuye la mayor cantidad de casos de TB. Esto se debe a la alta incidencia de desnutrición a nivel mundial, con 746 millones de expuestos en el 2017. Se estima que en dicho año esta fue determinante de 1.900.000 casos de TB.⁽¹¹⁾

Alcohol: En una revisión sistemática llevada a cabo por Lonroth K et. al⁽²⁷⁾ en donde se analizó el consumo de alcohol como un FR para el desarrollo de TB activa, sugiere que frente a una exposición elevada al alcohol el odds ratio (OR) es de 2.90 (95 % CI 1.89-4.59). Este odds se contrasta con la ausencia de consumo de alcohol. El aumento en el riesgo de padecer TB activa por el consumo de alcohol podría explicarse por la disminución en la función de los linfocitos, células del sistema inmune esenciales para combatir al bacilo de Koch.⁽²⁸⁾

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características de la población de personas de 18 años o más con TB (TB) no coinfectadas con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en Uruguay en el período del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Conocer la incidencia de TB en personas no infectadas por VIH, según el sector de salud público y privado en el Uruguay en el período de 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2017.
- II. Determinar la frecuencia de los FR reconocidos para TB distintos del VIH en el sector público y el privado de salud del Uruguay.
- III. Comparar las proporciones de los FR de TB, excluyendo a la población infectada con VIH, entre los provenientes del sector de salud público y privado.
- IV. Describir la distribución de la TB según su forma de presentación en la población de estudio globalmente, para el sector público y para el privado.
- V. Contrastar las proporciones de los distintos desenlaces terapéuticos (como curación, finalización, fracaso, abandono, emigración, o fallecimiento), en el sector público con las del sector privado.

HIPÓTESIS DE ESTUDIO

1. Hay una distribución diferencial en la frecuencia de los factores de riesgo de TB entre la población proveniente del sector público con respecto a la del sector privado.
2. Se observa una mayor frecuencia de factores de riesgo vinculados al medio socioeconómico (desocupación, situación de calle, desnutrición, drogadicción, alcoholismo y desnutrición por alimentación inadecuada) en el sector público en relación al privado.
3. Hay mayor proporción de factores de riesgo asociados a enfermedades crónicas (diabetes mellitus [DM], tratamiento con inmunosupresores [IS], enfermedad renal crónica [ERC], hemopatías y neoplasias y desnutrición por distintas patologías) en el subsector privado que en el público.
4. Existe predominancia de contactos convivientes en el sector público, mientras que predominan los contactos no convivientes en el sector privado.
5. Ocurre una mayor cantidad de abandonos del tratamiento en el sector público en comparación al sector privado.
6. Hay mayor incidencia de tuberculosis extrapulmonar en el sector privado que en el público.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvieron los datos de la base de datos anonimizada del registro nacional de TB perteneciente a la CHLA-EP para todos los casos de TB bacteriológicamente confirmada en el período del 1/1/16 al 31/12/17. Se excluyó a todos los individuos menores de 18 años y a todos aquellos con diagnóstico positivo para el VIH.

El beneficio de este estudio consiste en la obtención de datos locales y actualizados sobre la situación epidemiológica de una enfermedad que es de interés prioritario para la salud nacional y mundial. Adicionalmente, da a conocer la distribución de FR en la población de personas con TB y sin VIH, lo que hasta ahora no había sido explícitamente abordado por ningún estudio local, hasta el conocimiento de los autores. A su vez, el estudio brinda un contexto que sirve como iniciativa para el planteo de hipótesis y futuros estudios en relación al tema, los cuales puedan aspirar a establecer relaciones de causalidad. Asimismo, el estudio sirve como forma de difusión a la comunidad científico-médica sobre la importancia de esta patología. No se identificaron riesgos asociados a la realización de este estudio, ya que no se llevaron a cabo

intervenciones experimentales en la población de estudio. Al utilizar datos anonimizados, se garantizó la protección de la confidencialidad de los individuos.

Tipo de estudio: Observacional descriptivo retrospectivo, de corte transversal.

Criterios de inclusión: tener TB bacteriológicamente confirmada (incluye baciloscopía, cultivo o prueba rápida) en el período de 1/1/16 al 31/12/17, ser mayor de edad, haber ingresado al registro de la CHLA-EP.

Criterio de exclusión: tener diagnóstico de VIH.

Universo de estudio: todos los individuos mayores de edad ingresados en el registro de la CHLA-EP con diagnóstico de TB confirmado por bacteriología, en cualquier parte del Uruguay, en el período de 1/1/16 al 31/12/17, que no tengan VIH.

Plan de Análisis: Se obtuvo una tabla con los datos solicitados de la CHLA-EP, que contenía las frecuencias absolutas de las diferentes variables que se recabaron del registro. En las mismas se estratificó según institución de origen, es decir, en sector público y privado. Los datos obtenidos fueron manipulados mediante el software de análisis de datos Stata 15.0, lo que permitió presentar las diferentes variables empleando proporciones y tablas. Para la construcción de los gráficos, se utilizó el Software Excel 2013.

Se realizó el cálculo de la incidencia de TB en la población de mayores de edad sin VIH para el año 2016⁽²⁹⁾. Se obtuvo el valor estimado de la población general a partir de la estimación de población general por edad simple del Instituto Nacional de Estadística⁽³⁰⁾, considerándose a la suma de todas las edades a partir de los 18 años inclusive. La prevalencia de VIH en el año 2016 fue obtenida a partir del reporte del 2017 “Día Mundial de lucha contra el VIH/SIDA”⁽³¹⁾. Para obtener la población de riesgo (denominador), se sustrajo la población con VIH al valor de la población general para luego sustraer el total de menores de 18 para este año. El número de casos se obtuvo de los casos registrados en nuestra población de estudio para el año 2016 (numerador). A partir de estos datos, se obtuvo un valor que fue multiplicado por 100.000 para obtener la tasa de incidencia cada 100.000 habitantes.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

De estos datos, se analizaron las siguientes variables: Edad; Tipo de Contacto (Conviviente, No Conviviente, Laboral); ser Trabajador de la Salud; Presencia de Inmunodepresión por Enfermedad o Tratamiento (por ERC terminal, por DM, por Hemopatías y Neoplasias, por Desnutrición por

distintas patologías, por Tratamiento con 15 o más mg prednisona/día/mes, por Tratamiento IS con otras drogas); ser parte de la Población Carcelaria; pertenecer a Comunidades Cerradas/Semicerradas; vivir en Situación de Calle; presentar Desnutrición por Alimentación Inadecuada; ser Desocupado; tener Drogadicción; presentar Alcoholismo; ser Inmigrante; Resultado del Tratamiento (Curado, Completo, Abandono, Fallecido); ocurrencia de Recaída; presencia de Cavidades; presencia de TB Miliar; Localización Lesional Extrapulmonar; Tipo de Institución de origen (Salud Pública, Salud Privada); requerimiento de Internación; Fallecimiento y Causa de Fallecimiento. Este conjunto de variables fue estratificado en dos grupos: salud pública y salud privada. Se comparó la frecuencia de estos factores entre un subsector y otro.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Con el fin de realizar el análisis de las variables de acuerdo a los objetivos planteados, se agrupó ciertas variables en dos categorías o FR Agrupados: FR vinculadas al medio socio-económicos (o FR sociales) y FR asociados a comorbilidades (o FR médicos). Se entiende por FR relacionado al medio socioeconómico a la presencia de al menos una de las siguientes condiciones: desocupación, drogadicción, alcoholismo, desnutrición por alimentación insuficiente, situación de calle o ser inmigrante. Se entiende por FR relacionado a comorbilidades a la presencia de al menos una de las siguientes condiciones: DM, ERC, hemopatías y neoplasias, uso de corticoides, tratamiento con IS o desnutrición por enfermedad.

Se define como Recaída a cualquier caso de TB detectado entre el período del 1 de Enero de 2016 y el 31 de Diciembre de 2017 que tenga el antecedente de diagnóstico bacteriológico, tratamiento completo y baciloscopía posterior al tratamiento con resultado negativo, en cualquier período.

Los casos de TB Pulmonar incluyen tanto a los de localización pulmonar como a la forma de presentación miliar.

Los casos de TB Extrapulmonar incluyen a las formas de presentación: pleural, ganglionar, osteoarticular, SNC, genitourinario, digestivo, diseminada, piel y otras.

Se considera como Población General al total de la población de individuos mayores de edad con tuberculosis sin VIH en un sector de salud o en ambos, sin discriminar según la presencia de un FR.

La Población Total se define como la suma de aquellos que provienen del sector público con los del sector privado.

NORMAS ÉTICAS

Los investigadores hicieron un uso responsable de la información, obteniendo la misma legítimamente y presentándola de forma fidedigna. Así mismo, son responsables de evitar la manipulación y la fabricación de datos. Los investigadores se hacen cargo de asegurar la accesibilidad de los resultados a la población. La inclusión de esta población se justifica en la necesidad de analizar las características de la misma para guiar y mejorar las conductas destinadas a su atención, lo que resultará en un beneficio para ellos.

Declaración de divulgación: El equipo de investigación se compromete a fomentar la divulgación de los resultados, sean estos favorables o no, en un plazo no mayor a dos años desde la finalización del estudio.

Uso y destino del material: Los datos que se utilizaron para este estudio son parte de un registro que se encuentra a disposición de la población y que ha servido como fuente de datos a organismos nacionales e internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS, entre otros. Los mismos son empleados con fines académicos en el contexto de la presente investigación, enmarcada en el curso de Metodología Científica II de la carrera Doctor en Medicina, de la Facultad de Medicina (UdelaR).

Términos de compromiso entre investigador y patrocinador: El estudio no es patrocinado por ningún individuo u organismo.

Aspectos Éticos: Los investigadores conocen y aceptan la norma establecida en el decreto 379/008 del 4 de Agosto de 2008, también se tienen en cuenta la declaración Helsinki 2004 y la Ley 18.831 de protección de datos personales y acción de “Habeas Data”. Los responsables de esta investigación declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses con respecto a la realización del siguiente trabajo. Además los integrantes de este estudio no pertenecen a la CHLA-EP, ni tampoco al sector público ni al privado de la salud.

Medidas tomadas para la protección de la confidencialidad: Se utilizó una base de datos anonimizada, por lo que en ningún momento los investigadores tuvieron acceso a los datos patronímicos de los individuos ni contacto con los mismos.

RESULTADOS

Entre el período de 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2017 se evidenció en la población en estudio un total de 1129 casos de TB. Aproximadamente, la mitad de estos casos se registraron en el año 2016 (566 casos) y la otra mitad en el 2017 (573 casos), correspondiendo a un 49,2% y

50,8% respectivamente. En el período analizado, se registró un total de 763 casos confirmados de TB en pacientes sin VIH en el sector público de salud y 366 en el sector privado.

La tasa de incidencia de TB en la población no VIH de 18 años o más, calculada para el año 2016, fue de 21,8 casos/100.000 habitantes. Dicha tasa de incidencia no pudo ser calculada para el año 2017, dado que al momento de la presentación de este trabajo de investigación los datos necesarios no habían sido oficializados.

En cuanto a la distribución geográfica de los casos, se muestra una marcada diferencia entre el número de casos en Montevideo con respecto al resto del país, concentrándose un 54,2% del total de los casos en este departamento. Al valorar el porcentaje de casos provenientes del sector público y del privado en cada departamento, se observa en la mayoría de estos un porcentaje mayor en el sector público que en el privado. En los únicos departamentos en que no se cumple esta observación son Florida y Durazno, en los que el número total de casos son 5 y 7 respectivamente.

La franja etaria comprendida entre 18 y 35 años inclusive es la que aporta el mayor número de casos al total (483 casos, lo que corresponde a un 42,8% del total). A medida que aumenta la edad, la frecuencia es decreciente: 439 casos entre 36 y 59 años (con un porcentaje de 38,9%) y 207 casos en los de 60 años o más (18,3%). En cuanto al comportamiento de la edad en función del sector de salud, se vio que los casos de TB en pacientes más jóvenes provenían del sector público mayoritariamente. Se observa una tendencia a la equiparación de casos de TB entre ambos sectores de salud a medida que la edad aumenta. *Ver Gráfico 1 en el Anexo I.*

En cuanto a la incidencia de casos por sexo, hay una predominancia de los casos de sexo masculino en la totalidad de la población, representando un 68% del mismo. Sin embargo, existe una diferencia más marcada en el sector público que en el privado, con un porcentaje de 74,3% de hombres en el sector público frente a 55,5% en el privado.

FACTORES DE RIESGO GENERALES

Tanto en el sector público como en el privado, la mayoría de los casos no tienen una noción de contacto registrada (87,6% de los casos totales) *Ver Tabla 1 Anexo II.*

Entre los que tienen noción de contacto, el tipo de contacto no conviviente es el más frecuente en ambos sectores, con 51 casos en el público (6,7% del total de población del sector público) y 18 en el privado (4,9% de la totalidad de la población del sector privado). Los contactos convivientes en la totalidad de la población fueron 62 casos, presentándose 15 casos en el sector privado, en

contraste con 47 casos en el sector público. En cuanto a los contactos laborales, no existió un número significativo de los mismos (se notificó un total de 9 casos). *Ver Gráfico 2 en Anexo I.*

Un 3,2% de todos los casos eran trabajadores de la salud, con 36 casos. Hay una distribución diferencial de los mismos entre privado y público, con 29 y 7 casos, respectivamente. *Ver Tabla 1 Anexo II*

De la población total de pacientes con TB un 9,8% presentó el antecedente de pertenecer a población carcelaria. En el sector público este porcentaje fue de 13,8% (105 casos), mientras que en el sector privado fue de 1,4% (5 casos). *Ver Tabla 1 Anexo II*

FACTORES DE RIESGO AGRUPADOS

En un 48,6% de la población general de pacientes con TB no se presentaban factores de riesgo agrupados de tipo médico ni de tipo social, un 28% presentaba un solo factor, 16,7% presentaba dos factores, 5,1% tres factores y 1,5% presentaba cuatro FR. *Ver Gráfico 3 en Anexo I.*

FACTORES RELACIONADOS A COMORBILIDADES

Los FR asociados a comorbilidades se presentan en un 10,5% de la población total, lo que corresponde a 119 casos. Esta proporción corresponde a 9,4% de los casos (72 de 763 casos) en el sector público, mientras que en el privado se ve en un 12,8% (47 de 366 casos). *Ver Tabla 1 en Anexo II. Ver Gráfico 3 en Anexo I.* La media de FR asociados a enfermedad es 0,10 en el sector público mientras que en el sector privado es 0,14.

En la población general, el fallecimiento fue de 22,4%. De todas las personas con FR médicos, 22,7% fallecieron. No se evidenciaron diferencias en cuanto al fallecimiento y la presencia de FR médicos en función del sector en salud.

La pérdida de seguimiento para la población general fue de un 9,7%, en tanto los casos que tenían FR médicos se perdían en un 6,7%. Entre los que tenían FR asociado a comorbilidades, la pérdida de seguimiento se veía en un 6,9% en el sector público (siendo 12,8% en la población general) y 6,4% en el sector privado (siendo 3,0% en la población general). *Ver Gráfico 4 en Anexo I.*

Con respecto a la internación, que se vió en un 71,2 % de la población general de pacientes, esta fue de un 74,8% para los que tenían FR por comorbilidades. No hubo diferencias notorias entre el sector público y privado para esta variable.

La enfermedad cavitada se vio en un 44,5% de los que tenían FR por enfermedades crónicas, mientras que la misma variable en la población general se vio en un 45%. En el sector público, el porcentaje de cavitación entre los que tenían estos factores fue de 50%, siendo 45,4% para aquellos sin estos FR dentro del sector público. Por otra parte, en el sector privado, se observaba esta presentación en un 36,2%, mientras que fue 44,2% entre los que no presentaban FR médico en el sector privado.

FACTORES RELACIONADOS AL MEDIO SOCIOECONÓMICO

Los FR relacionados al medio socioeconómico se ven en un 43,8% de toda la población de pacientes con TB, correspondiendo a 495 casos. De todos los pacientes que se atendieron en el sector público, un 57,4% presentó este tipo de FR. Por otra parte, en el sector privado un 15,6% tuvo este tipo de FR. *Ver Tabla 1 Anexo II.*

La media de FR relacionados al medio socioeconómico en el sector público fue de 0,96, mientras que en el sector privado esta fue de 0,20. En la población general, la media de FR de este tipo fue 0,71.

Entre todos los que tenían FR sociales, el fallecimiento se vio en un 33,7% de los casos, lo que contrasta con el fallecimiento entre aquellos en los que este FR estaba ausente (13,6%). En el sector público, de todos los que presentaban este tipo de FR, murieron un 35,6% mientras que en el sector privado un 19,3% fallecieron. *Ver Gráfico 5 en Anexo II.*

El porcentaje de pacientes con FR relacionados al medio socioeconómico que se internaron fue 78,4% (en la población general la internación era de un 71,2%). No hubo marcadas diferencias entre el subsector público y privado.

En relación a la presencia de enfermedad cavitada, esta se vio en un 51,5% de todos los que presentaban FR sociales (45% para la población general). Las diferencias entre el sector público y privado no fueron considerables.

La pérdida de seguimiento entre los que tenían FR sociales fue de 17,2% (en la población general 9,7%). En el sector público, el seguimiento se perdía en 18,3% de estos pacientes, mientras que en el sector privado se perdía en 8,8% de los casos. *Ver Gráfico 4 en Anexo I.*

Para la mejor visualización de la distribución global de los FR agrupados en la población con TB en función del sector de salud, se adjunta el siguiente gráfico. *Ver Gráfico 3 en Anexo I.*

Con respecto a la desocupación, globalmente un 24,4% de la población eran desocupados (276 casos). En el sector público, la desocupación se vio en un 35,1% de los casos (268). En cambio, en el sector privado, la desocupación fue de un 2,2% (8 casos). Dentro de la población con desocupación, se vio un 21,4% de pérdida de seguimiento, mientras que en la población activa se obtuvo un 5,9%. En cuanto a los porcentajes de curados como resultado de tratamiento entre ambos grupos, no se mostró una clara diferencia en los mismos. *Ver Tabla 1 Anexo II.*

En cuanto al alcoholismo, un 13,4% del total de los casos presentaban este FR, lo que corresponde a 151 individuos. De estos, 123 pacientes provenían del sector público, observándose que 16,1% de todos los pacientes de este sector presentaban el antecedente de alcoholismo. Por otra parte, en el sector privado hubo 28 pacientes con TB y alcoholismo, esto correspondía a 7,7% de los pacientes de dicho sector. *Ver Tabla 1 Anexo II.* Hubo un 32,5% de fallecimiento en los alcoholistas, mientras que en la población sin hábito de consumo de alcohol este porcentaje era de 20,9%. En cuanto a la pérdida de seguimiento del total de alcoholistas esta fue de 12,6% (19 de 151 casos) frente a un porcentaje de 9,2% (90 de 978 casos) en la población sin incluir a los mencionados anteriormente. No se evidenciaron diferencias para esta categoría entre público y privado.

De la población general, 20,1% de los casos presentó el antecedente de drogadicción, lo que corresponde a 227 casos. Estos se distribuyeron de forma tal que 209 casos provenían del sector público y 18 del sector privado. Del total de pacientes del sector público, 27,4% tenían el antecedente de drogadicción mientras que en el sector privado 4,9% de los casos lo presentaban. *Ver Tabla 1 Anexo II.* Dentro de la totalidad de pacientes con drogadicción, un 37,4% falleció en contraposición con un 18,6% en la población con ausencia de este FR. En el sector público 39,2% de los drogadictos fallecieron, mientras que en el sector privado el valor fue de 16,7%. En relación a la pérdida de seguimiento en esta población de riesgo, el porcentaje fue de 20,7% (47 de 227 casos), de los cuales fueron 45 casos para el sector público y 2 casos para el privado.

VARIABLES ESPECÍFICAS

En cuanto a la localización, tanto en el público como en el privado hay una clara predominancia de la presentación pulmonar (un 91% del total de los casos). De todos los casos pulmonares, se vio un total de 22 casos de TB de tipo miliar, lo que no supera el 2% del total de casos. De estos, 18 corresponden al sector público, mientras que solo 4 provenían del sector privado.

En la población en estudio hubo 130 casos de formas extrapulmonares (11,5% del total). De estos, 53 casos se encontraron en el sector público y 77 en el sector privado. *Ver Gráfico 6 en Anexo I.*

Al discriminar por franja etaria, se observó que la mayoría estaba en el rango entre los 30 y 59 años (50 casos) y solamente 33 casos entre los mayores de 60 años. La localización más frecuente de TB extrapulmonar es la de tipo pleural, que se ve en un 6,6% de todos los casos (74 casos), representando más de la mitad de los casos extrapulmonares (56,9% de los mismos). La proporción de casos pleurales en el sector público es 3,9% (30 casos), mientras que en el sector privado hay 12% de casos pleurales (44 casos). La forma extrapulmonar que le sigue en frecuencia es la ganglionar, la cual se halla con mayor frecuencia en el sector privado (4,4%, lo que corresponde a 16 casos) que en el público (1% que se corresponde a 8 casos). La tercera forma extrapulmonar más frecuente es la osteoarticular, que se vio en un total de 13 casos. Esto corresponde a 9 casos en el sector privado y 4 en el sector público. *Ver Gráfico 7 en Anexo I. Tabla 2 en Anexo II.*

De todos los casos de TB, 45% fueron cavitadas. Este comportamiento es similar en el sector público y en el privado, con un 45,9% y 43,2% respectivamente.

Las mayoría de las infecciones en el período analizado requirieron internación (71,2%), con porcentajes de internación similares en el privado (72,1%) y en el público (70,7%).

De los casos de TB en el período analizado, hubo un 22,4% de fallecidos. De estos, 212 casos provenían del sector público (83,8% de todos los fallecidos) y 41 del privado (16,2% de los fallecidos). De todos los atendidos en el sector público, hubo un 27,8% de fallecimientos. En cambio, del total de los atendidos en el privado, un 11,2% fallecieron. *Ver Gráfico 5 en Anexo I.*

En el 60% de los casos no se cuenta con una causa de muerte registrada.

En cuanto al resultado del tratamiento, tanto en el sector público como en el privado, la categoría con mayor porcentaje corresponde a los “curados”, con un 39,9% del total. La categoría que presenta mayor diferencia entre el sector público y el privado es la “pérdida de seguimiento”, la cual se da en un 12,8% de los casos en el público y 3,0% en el privado. En total, un 24,1% fueron registrados como “sin dato”, lo que corresponde a 272 casos. Se observa un mayor porcentaje de registro “sin dato” en el sector privado que en el público (30% y 21,2% respectivamente). Hubo un único caso registrado como emigrado en este período y no se registraron fracasos de tratamiento en el mismo.

Tanto en el sector público como en el privado, predomina claramente la ausencia de recaídas, superando el 90% en ambos casos. *Ver Tabla 3 Anexo II.* El porcentaje de recaídas proveniente del sector público es 7,9% y 4,1% para el privado.

DISCUSIÓN

Al analizar los datos obtenidos se pudo evidenciar una diferencia en la distribución de los casos de TB según la franja etaria, ubicándose un 43% del total de casos entre los 18 y 35 años. Este dato es concordante con los datos existentes a nivel nacional de la CHLA-EP, en los que se registra una mayor frecuencia en la franja etaria comprendida entre los 25 y 34 años.⁽¹⁾

Se observó una distribución diferencial en la frecuencia de los FR de TB, entre la población proveniente del sector público con respecto a la del sector privado.

Dentro de la población en estudio, se encontró que el 12,4% tuvo noción de contacto. Resulta llamativo que tan solo esta proporción de la población en estudio haya tenido conocimiento de su exposición a la enfermedad. Esto podría deberse a que el período comprendido entre el comienzo de los síntomas y el momento de diagnóstico de un caso índice es cuando se produce el mayor número de contagios.⁽³⁾ Esta característica de la evolución de la enfermedad explicaría por qué la mayoría de las personas expuestas no saben que lo están, lo que se vio reflejado en los resultados obtenidos. Entre los que tuvieron noción de contacto, no hubo grandes diferencias entre el sector público y el privado en el tipo de contacto reportado.

Respecto a los FR médicos, estos se vieron en 119 casos de todos los estudiados. No se pudo evidenciar una diferencia marcada en la distribución de los mismos entre ambos sectores de salud, encontrándose una frecuencia de los mismos de 9,4% en el sector público y de 12,8% en el sector privado. Es posible que esta distribución se deba a la franja etaria predominante de la población en estudio, correspondiente a edades entre 18 y 35 años, dado que esta suele presentar menos comorbilidades que los individuos añosos.^(32,33,34)

Entre todos los casos, 495 presentaron FR vinculados al medio socioeconómico. Se corroboró una diferencia pronunciada en la frecuencia de los mismos en el sector público en relación al privado, 57,4% y 15,6% respectivamente. A su vez, se evidenció una mayor proporción de pérdida de seguimiento como resultado de tratamiento en el sector público, en comparación con el sector privado, siendo estos porcentajes de 12,8% y 3,0% respectivamente. Esto va en concordancia con una de las hipótesis planteadas, que proponía dicha diferencia entre los sectores. La predominancia de pérdidas de seguimiento en el sector público, podría relacionarse con la distribución mencionada para los FR sociales. De hecho, se constató un 17,2% de pérdida de seguimiento dentro de las personas con FR sociales en comparación con un 9,7% de la población general. Existen varios estudios^(35,36,37,38) que vinculan determinantes sociales con la adherencia al tratamiento

antituberculoso. En un estudio realizado por Soza Pineda N. et. al, que identifica los factores relacionados al abandono del tratamiento antituberculoso, se muestra un OR alto (5,25) tanto para el alcoholismo como para el uso de drogas ilícitas.⁽³⁹⁾

Con respecto a las recaídas, se constató un bajo porcentaje de las mismas tanto a nivel público como privado. La presencia de 6,0% de recaídas en la población puede compararse con datos internacionales en los que se estima que las recaídas son de entre 5-15% en países de alta incidencia y menores a 7% en países de baja incidencia.^(40,41) En Uruguay, esta baja proporción de recaídas puede adjudicarse al eficaz control de la enfermedad que ejerce la CHLA-EP mediante la aplicación del Programa Nacional de Tuberculosis de accesibilidad universal. No han sido claramente establecidos los FR para las recaídas, aunque se ha asociado la mala adherencia al tratamiento, resistencia al mismo y presencia de cavidades a un mayor riesgo de recaída. La relación de la recaída con FR vinculados a un peor medio socioeconómico (como inmigración, situación de calle, etc) y aquellos vinculados a ciertas comorbilidades sigue siendo controversial.^(40,41)

Las formas extrapulmonares corresponden a 130 casos, siendo inferior en comparación a la TB en la población general del Uruguay (17,5%).⁽¹⁾ Esta diferencia podría explicarse porque la población infectada con VIH fue excluida del presente estudio, bajo consideración de que la coinfección con este virus es un importante FR para presentar formas extrapulmonares de TB.^(42,43) Se encontraron más casos extrapulmonares en el sector privado, con 24 casos más que en el sector público. Resulta llamativo que, a pesar de contar con más casos de TB provenientes de este sector en comparación con el sector privado, los casos extrapulmonares provienen en su mayoría de este último. Dentro de las localizaciones extrapulmonares más frecuentes, encontramos una predominancia de la forma pleural, seguida por ganglionar y por último osteoarticular, coincidiendo con datos observados en otros estudios.^(44,45,46) En el grupo de casos con 60 años o más, la frecuencia de enfermedad tuberculosa extrapulmonar fue menor en comparación al resto de los grupos etarios.

Se pudo evidenciar un aumento en el porcentaje de fallecimientos dentro de los casos que presentaban como FR la desocupación con respecto a la población activa, presentándose en un 38,8% y un 17,1% respectivamente. Esto es concordante con los hallazgos reportados por Yen, Y. et al⁽⁴⁷⁾ y otros estudios⁽⁴⁸⁾, en los que se identificaron FR asociados al fallecimiento por TB previo al inicio y durante el tratamiento anti-tuberculoso en poblaciones adultas con TB confirmada bacteriológicamente. En estos, se encontró que el desempleo y alcoholismo se comportan como FR para el fallecimiento previo, al inicio y durante el tratamiento, con un OR de 5,25.

Se vio una diferencia notoria para la distribución de los antecedentes de alcoholismo y drogadicción entre el sector público y el privado. El primero se vio en 152 individuos (13,4% del total); proviniendo en su mayoría del sector público, con una relación 4:1. En tanto, el segundo se constató en 227 casos (20,1% de la población); teniendo la mayoría su origen en el sector público, con una relación de 11:1. Se evidenció una mayor proporción de fallecimiento entre los pacientes con drogadicción en comparación con los alcoholistas, con valores de 37,4% y 32,5% respectivamente. En cuanto a la pérdida de seguimiento, la misma fue casi el doble en los pacientes con drogadicción en comparación con los alcoholistas.

Con respecto a la variable Resultado de Tratamiento la existencia de un considerable porcentaje de casos categorizados como “sin dato” (24,1% de todos los casos), interfiere con la interpretación de los datos. Del mismo modo, en la variable Causa de Fallecimiento el elevado porcentaje de casos “sin dato” (60%) imposibilita la interpretación de estos resultados, por lo cual no fue considerada en el análisis de variables.

Se pudo objetivar un subregistro en las fichas de la CHLA-EP para la variable tabaquismo, lo que impidió su inclusión en este estudio, si bien este hábito es considerado un reconocido FR para el desarrollo de TB.⁽²⁶⁾ Se pudo evidenciar este subregistro al comparar el resultado obtenido con el valor de prevalencia de tabaquismo del Uruguay.⁽⁴⁹⁾

CONCLUSIONES

La tasa de incidencia de TB en la población no VIH de 18 años o más, calculada para el año 2016, fue de 21,8 casos/100.000 habitantes.

Los factores de riesgo relacionados al medio socioeconómico son los que se observan con mayor frecuencia en la población en estudio, superando ampliamente a aquellos vinculados a comorbilidades. Se halló que aquellos que presentaban dichos factores de riesgo provenían mayoritariamente del sector público de salud y presentaban mayor proporción de fallecimiento y de pérdida de seguimiento en comparación con la población general. Dentro de esta agrupación, los factores predominantes fueron la desocupación, la drogadicción y el alcoholismo.

Se destaca la importancia de la desocupación por el marcado aumento del fallecimiento constatado entre los que presentaban este antecedente, con respecto a los que no lo presentaban.

La amplia mayoría de los casos mostró tuberculosis de presentación pulmonar. Entre los que presentaban localización extrapulmonar predominó la forma pleural, seguida de la ganglionar, sin evidenciarse diferencias entre ambos sectores de salud.

De lo anteriormente expuesto se desprende que la TB es una enfermedad frecuente en la población sin VIH del Uruguay. La misma se concentra entre las personas jóvenes, especialmente aquellos provenientes de un medio socioeconómico deficitario. Condiciones como la desocupación o el abuso de sustancias se asocian a malos resultados terapéuticos con mayor frecuencia que la presencia de enfermedades crónicas. Estos hallazgos, al igual que la escasa conciencia de exposición, apoyan la noción de que todos somos susceptibles, aún siendo sanos y habitualmente sin conciencia de esta vulnerabilidad. Solo a través de la difusión universal de la información pertinente se logrará controlar la diseminación de esta enfermedad.

PERSPECTIVA A FUTURO

Hubo hallazgos que resultaron llamativos y motivaron la formulación de hipótesis, demostrando la necesidad de realizar más estudios en el tema.

En primer lugar, se evidenció un mayor número de casos de TB extrapulmonar proveniente del sector privado, a pesar de que este es el sector de salud con menor número de casos de TB. Si bien

este resultado llama la atención, el diseño del estudio no permitió generar establecer una explicación que relacione el sector de salud y la forma de presentación.

Se objetivó un pequeño porcentaje de FR médicos. Podría plantearse que esto se deba al mayor número de casos en la franja etaria comprendida entre los 18 y 35 años, los cuales se vinculan en menor medida con FR de este tipo. Nuevos estudios en este respecto serán necesarios para aclararlo.

Por otro lado, se reportó que la frecuencia de TB extrapulmonar fue menor en la franja etaria conformada por los mayores de 60 años. Esto muestra cierta contradicción con otros estudios internacionales que refieren mayor riesgo de presentación extrapulmonar en personas con mayor edad.^(44,45,46) Sin embargo, debe considerarse que la población del presente trabajo excluye a la población VIH, mientras que la mayoría de las investigaciones que estudian este tema los incluyen. Por lo tanto, este podría ser un factor involucrado en la mencionada diferencia que sería valioso estudiar.

En conclusión, si bien el estudio aporta nuevos y actualizados datos, la realización de más investigaciones locales e internacionales enfocados en la población no VIH es de vital importancia. De esta forma será posible caracterizar adecuadamente a dicha población.

BIBLIOGRAFÍA

- ⁽¹⁾Comisión Honoraria de Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Prevalentes. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis. 3a edición. Montevideo: CHLA-EP, Ministerio de Salud, Facultad de Medicina UdelaR, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Cátedra de Neumología; 2016.
- ⁽²⁾Ruiz Manzano J, Prat Aymerich C, Domínguez Benítez JA, Ausina Ruiz V. Tuberculosis. En: Farreras P, Rozman C. Medicina interna. 16a. Edición. Barcelona: ELSEVIER; 2009. Páginas 2340-2350.
- ⁽³⁾Farga V, Caminero J. Tuberculosis. 3rd ed. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2011.
- ⁽⁴⁾G. Bentabol Moreno. Primoinfección tuberculosa. Patogenia y clínica. Archivos de Bronconeumología. Volume 19, Issue 6; 1983. Pages 238-247. ISSN 0300-2896.
Disponible en internet: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289615322766>
- ⁽⁵⁾Palomino JC, Leao SC, Ritacco V. From basic science to patient care. 1 Ed. 2007. [citado 22 May 2018] Pages 487-524.
Disponible en internet: <http://pdf.flyingpublisher.com/tuberculosis2007.pdf>
- ⁽⁶⁾Palomino JC, Leao SC, Ritacco V. From basic science to patient care. 1 Ed. 2007. [citado 22 May 2018] Pages 487-524.
Disponible en internet: <http://pdf.flyingpublisher.com/tuberculosis2007.pdf>
- ⁽⁷⁾Dione Benjumea. Tratamiento para la infección latente por tuberculosis en niños: recomendaciones internacionales y para Colombia. Infectio, Volume 16, Issue 3. 2012. Pages 173-177. [citado: 30 May 2018] ISSN 0123-9392.
Disponible en internet: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939212700085>
- ⁽⁸⁾Cardona, Pere-Joan. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question?. International Journal of Mycobacteriology [internet]. 2016 [citado: 30 May 2018]. Volumen 5(4): 400-407.
Disponible en internet:
https://ac.els-cdn.com/S2212553116301273/1-s2.0-S2212553116301273-main.pdf?_tid=9be03d42-ef6c-4d0b-87c0-e06c1b5b8017&acdnat=1527648899_289c7ebf418ffb2ee3b4833208e57f42
- ⁽⁹⁾Mirsaeidi M, Sadikot RT. Patients at high risk of tuberculosis recurrence. Int J Mycobacteriol [online] 2018 [citado: 2018 May 29]; Volume 7 (1):1-6.
Disponible en internet: <http://www.ijmyco.org/text.asp?2018/7/1/1/226774>
- ⁽¹⁰⁾World Health Organization. Global Tuberculosis Report. World Health Organization; 2017 p. 4.

Disponible en internet: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf?sequence=1>

⁽¹¹⁾ OMS | Factores de riesgo [Internet]. who.int. 2018 [citado: 30 May 2018].

Disponible en internet: http://www.who.int/topics/risk_factors/es/

⁽¹²⁾ Ai J, Ruan Q, Liu Q, Zhang W. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerging Microbes & Infections*. 2016 [citado: 20 May 2018]. Volume 5(2):e10.

Disponible en internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777925/pdf/emi201610a.pdf>

⁽¹³⁾ Posttransplant Tuberculosis. *Experimental and Clinical Transplantation* [Internet]. 2017 [citado 29 Mayo 2018];15(Suppl 1).

Disponible en internet: http://ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.mesot2016.L32&year=2017&volume=15&issue=1&supplement=1&makale_no=0&spage_number=10&content_type=PDF

⁽¹⁴⁾ Vadillo Font C, Hernandez-Garcia E, Pato I C. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Rev Clin Esp* 2003 [citado 15 Mayo 2018];203(4): 178-182.

Disponible en internet: https://ac-els-cdn-com.proxy.timbo.org.uy:88/S0014256503712326/1-s2.0-S0014256503712326-main.pdf?_tid=eb2afb80-1db1-4c2b-a75d-dcfel1a594bcc&acdnt=1527622912_dbd2cd680e65ac692128fa6b12f89a9a

⁽¹⁵⁾ Yasui K. Immunity against Mycobacterium tuberculosis and the risk of biologic anti-TNF α reagents. *Pediatr Rheumatology Online J* 2014 [citado 18 Mayo 2018]; 12:45.

Disponible en internet: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196001/pdf/12969_2014_Article_2169.pdf.

⁽¹⁶⁾ Gruss A, Torres S, Salisbury J, Quintana E, Curbelo P. Primer caso en Uruguay de tuberculosis asociada a terapia con agentes biológicos. Reporte de un caso clínico. *Revista Médica del Uruguay* 2012 [citado 20 May 2018] (28):205-208.

Disponible en internet: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v28n3/v28n3a07.pdf>

⁽¹⁷⁾ Keane J, Gershon S, Wise R, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman W. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2001 [citado 28 Mayo 2018];(345):1098-1104.

Disponible en internet: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa011110>

⁽¹⁸⁾ Gaudiano J, Botta C, Graña D, Silveira G, Goñi M. Enfermedades autoinmunes sistémicas y tuberculosis: una mala asociación. *Rev Urug Med Interna* 2017 [citado 24 Mayo 2018];1: 32-38

Disponible en internet: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v2n1/2993-6797-rumi-2-01-00032.pdf>

⁽¹⁹⁾ Golsha R, Kashani L, Okhly M, Keshtkar A, Golshah E, Momtaz N. Pulmonary tuberculosis in patients with chronic renal failure. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2014. [citado 23 Mayo 2018]. Vol 25(2):428.

Disponibile en internet: http://www.sjkdt.org/temp/SaudiJKidneyDisTranspl252428-7115244_194552.pdf

⁽²⁰⁾ Ates G, Yildiz T, Danis R, Akyildiz L, Erturk B, Beyazit H et al. Incidence of Tuberculosis Disease and Latent Tuberculosis Infection in Patients with End Stage Renal Disease in an Endemic Region. Renal Failure. 2010. [citado 23 Mayo 2018]. Vol 32(1):91-95.

Disponibile en internet: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/08860220903367528?needAccess=true>

⁽²¹⁾ Macedo Laylla Ribeiro, Maciel Ethel Leonor Noia, Struchiner Claudio José. Tuberculosis in the Brazilian imprisoned population, 2007-2013. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2017 Dec [citado 2018 Mayo 28] ; 26(4): 783-794.

Disponibile en internet: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222017000400783&lng=en.http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000400010

⁽²²⁾ Parriott, Andrea et al. “Care Cascade for Targeted Tuberculosis Testing and Linkage to Care in Homeless Populations in the United States: A Meta-Analysis.” BMC Public Health 2018. [citado 28 Mayo 18]. 18:485.

Disponibile en internet: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5897923/pdf/12889_2018_Article_5393.pdf

⁽²³⁾ Connors, W. J. et al. “Homeless Shelter Context and Tuberculosis Illness Experiences during a Large Outbreak in Atlanta, Georgia.” Public Health Action 2017. [citado 29 Mayo 18]. Vol 7(3): 224–230. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626338/pdf/i2220-8372-7-3-224.pdf>

⁽²⁴⁾ Getahun H., Baddeley A., Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. Bulletin of the World Health Organization [internet]. 2013 [citado el 28 Mayo 2018]. Volumen: 91 (2): 81-156.

Disponibile en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/91/2/13-117267/en/>

⁽²⁵⁾ Al-Rifai R, Pearson F, Critchley J, Abu-Raddad L. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A sistematic review and meta-analysis. PLoS ONE [internet]. 2017 [Citado 28 Mayo 2018]. Volumen 12 (11): 1-26.

Disponibile en internet: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187967>

⁽²⁶⁾ Bates M, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith K. Risk of Tuberculosis From Exposure to Tobacco Smoke. American Medical Association, 2007. [Citado 28 Mayo 2018]. Vol 167(4):335-342.

Disponibile en internet: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/411801>

- (27) Lonroth K., Williams G., Stadlin S., Jaramillo E., Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. BMC Public Health [internet]. 2008 [citado 28 Mayo 2018]. Volumen 8 (289): 1-12. Disponible en internet: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-8-289>
- (28) Simet SM, Sisson JH. Alcohol's Effects on Lung Health and Immunity. Alcohol Research: Current Reviews [internet]. 2015 [citado 28 Mayo 2018]. Volumen 37(2):199-208. Disponible en internet: <https://www.arcr.niaaa.nih.gov/arcr372/article05.htm>
- (29) Principles of Epidemiology | Lesson 3 - Section 2 [Internet]. Cdc.gov. 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ophss/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>
- (30) Estimaciones y Proyecciones de Población [Internet]. Instituto Nacional de Estadística Uruguay. 2018. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/estimaciones-y-proyecciones>
- (31) Día mundial de lucha contra VIH/SIDA [Internet]. 1st ed. 2017. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/DIA_MUNDIAL_VIH2017.pdf
- (32) Situación Epidemiológica del Uruguay En Relación al Cáncer [Internet]. Montevideo: Registro Nacional de Cáncer; 2018. Disponible en: http://file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Informe_Meta_intermedia_mayo_2018.pdf
- (33) Álvarez R, Bonapelch S, González F, Rodríguez M. 2º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles [Internet]. 2nd ed. Montevideo: PPNT; 2013. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/2DA_ENCUESTA_NACIONAL_fina_l2_digital.pdf
- (34) Otero González A. Envejecimiento y función renal. Mecanismos de predicción y progresión. Revista de Nefrología [Internet]. 2011; 2(5). Disponible en: http://file:///C:/Users/Usuario/Downloads/X2013757511000284_S300_es.pdf
- (35) Godinho de Seixas Maciel E, de Souza Amancio J, Barros de Castro D, Ueleres Braga J. Social determinants of pulmonary tuberculosis treatment non-adherence in Rio de Janeiro, Brazil. Plos One [Internet]. 2018;13(1):1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755789/pdf/pone.0190578.pdf>
- (36) Silva Pollyanna da Fonseca, Moura Germano Silva, Caldas Arlene de Jesus Mendes. Factors associated with pulmonary TB treatment dropout in Maranhão State, Brazil, from 2001 to 2010. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2014 Agosto; 30(8): 1745-1754. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000801745&lng=en.
- (37) Salas Abarca Patricia, Chamizo García Horacio Alejandro. Determinantes sociales de la adherencia al tratamiento de la tuberculosis: una discusión desde la perspectiva heurística del

riesgo. Rev. cienc. adm. financ. segur. soc [Internet]. 2002 Enero; 10(1): 67-78. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-12592002000100006&lng=en.

(38) NDISHIMYE P, DOMOKOS B, STILLO J, et al. A case control study of risk factors associated with pulmonary tuberculosis in romania: experience at a clinical hospital of pneumology. Clujul Medical. 2017;90(1):54-59. Disponible en: http://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2017/3/995.pdf

(39) Soza Pineda NI, Pereira SM, Barreto ML. Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: resultados de un estudio comparativo. Rev Panam Salud Publica. 2005;17(4):271-8.

(40) Bang D, Andersen A, Thomsen V, Lillebaek T. Recurrent tuberculosis in Denmark: relapse vs. re-infection. INT J TUBERC LUNG DIS. 2010;14(4):447-453.

(41) Schioli C, Franzetti F. La tubercolosi ricorrente: recidiva o reinfezione esogena?. Milan: Università di Milano; 2013.

(42) Shivakoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. Infection [Internet]. 2017;45(1):11-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303538/pdf/nihms-829150.pdf>

(43) Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler A, Marrs C et al. Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2004 ;38(2):199-205. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/38/2/199/287082>

(44) Noertjojo K, Tam C, Chan S, Chan Yeung M. Extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2002;6(10):879-886. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtd/2002/00000006/00000010/art00006;jsessionid=4n7oj4b77fkso.x-ic-live-01>

(45) Culqui Lévano D, Rodríguez Valín E, de Mata Donado Campos J. -Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. 2017 [citado 10 Setiembre 2018];35(2):82-87. Disponible en: https://ac-els-cdn-com.proxy.timbo.org.uy:88/S2529993X17300412/1-s2.0-S2529993X17300412-main.pdf?_tid=204c9c9d-2881-4a57-bc19-6c2ce55c87ba&acdnat=1538952042_9a01c32fe72fda3d0eecbb50c404e2ad

(46) García Rodríguez J, Álvarez Díaz H, Lorenzo García M, Mariño Callejo A, Fernández Rial Á, Sesma Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica [Internet]. 2010; 29(7):52-509. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X1100125X?via%3Dihub>

⁽⁴⁷⁾ Yen Y, Yen M, Shih H, Hu B, Ho B, Li L et al. Prognostic factors associated with mortality before and during anti-tuberculosis treatment. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(10):1310-1316.

⁽⁴⁸⁾ Dewan P, Arguin P, Kiryanova H, Kondroshova N, Khorosheva T, Laserson K. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *INT J TUBERC LUNG DIS* [Internet]. 2004;8(5):598–602. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2004/00000008/00000005/art00015#>

⁽⁴⁹⁾ World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017 [Internet]. 2017 p. 1-12. Disponible en: http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/ury.pdf?ua=1

AGRADECIMIENTOS

Dpto. de Tuberculosis de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.

Dra. Mariela Contrera - Jefa del Dpto. de Tuberculosis CHLA-EP.

Sra. Raquel Morán - Jefa Administrativa del Dpto. de Tuberculosis CHLA-EP.

Dra. Mariela Garau - Prof. Agda. Dpto. Métodos Cuantitativos Facultad de Medicina UdelaR.

Dra. María José Rodríguez - Dra. en Medicina Especialista en Epidemiología.

AE. Gabriela Rubbo - Encargada del centro periférico del Departamento de Canelones CHLA-EP.

A la Clínica Médica 2 del Hospital Pasteur por recibirnos y permitirnos utilizar sus instalaciones como si fuera nuestra casa.

A Soc. Florentino Jorge Menéndez por sus aportes invaluable en el área metodológica y estadística.

A nuestros Tutores por acompañarnos en este camino, guiarnos con su experiencia e impulsarnos a cuestionar y aprender.

A nuestras Familias por apoyarnos de forma incondicional y por entender nuestras ausencias durante largas jornadas de trabajo.

ANEXOS

ANEXO I

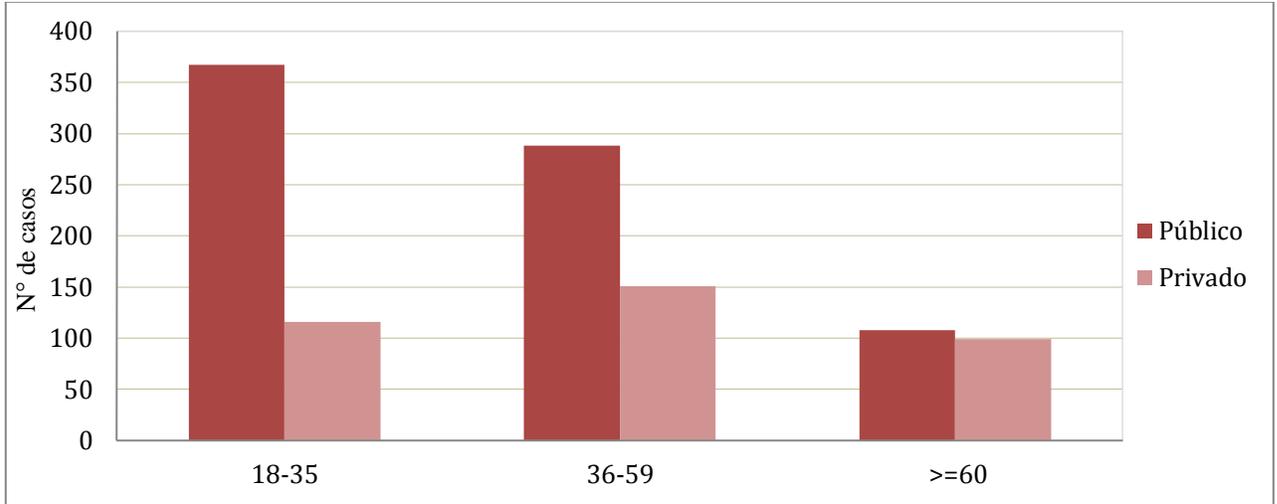


Gráfico 1: Distribución de casos por franja etaria según sector de salud

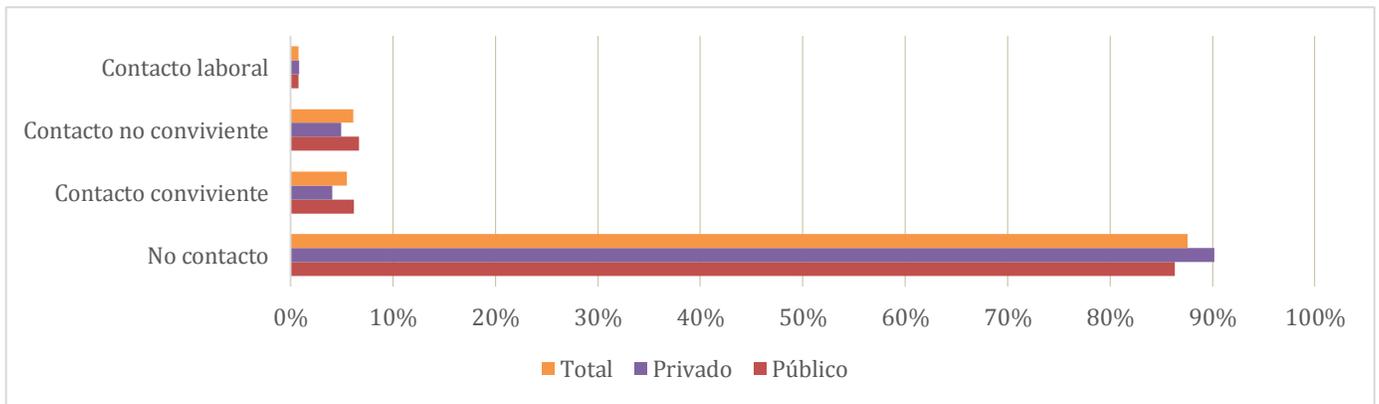


Gráfico 2: Proporción de contacto según sector de salud

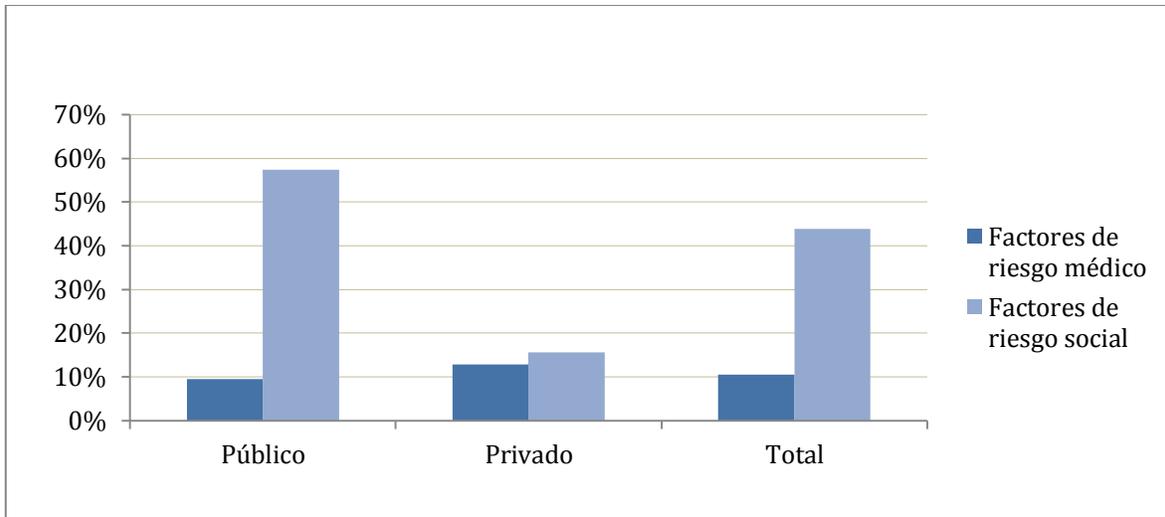


Gráfico 3: Proporción de factores de riesgo en la población con tuberculosis según sector de salud

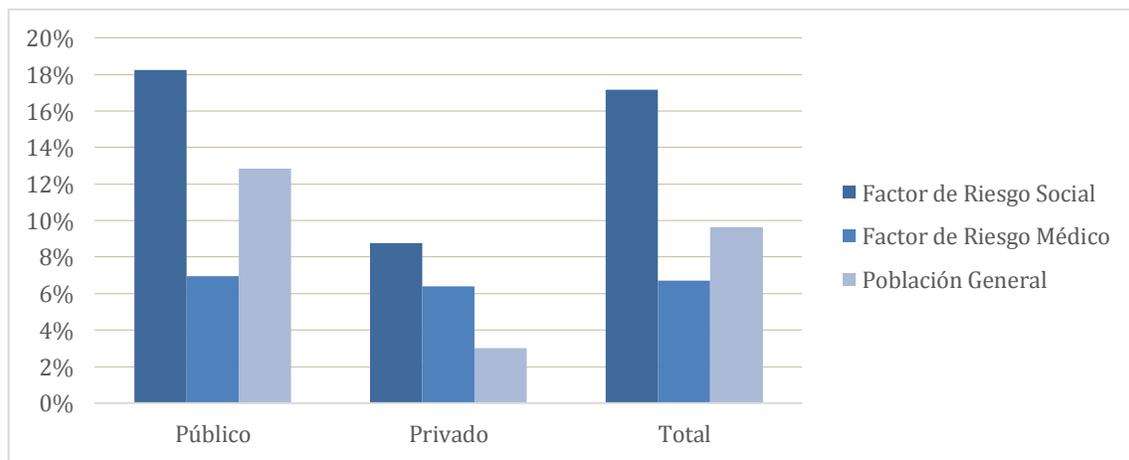


Gráfico 4: Proporción de pérdida de seguimiento según sector de salud y factor de riesgo

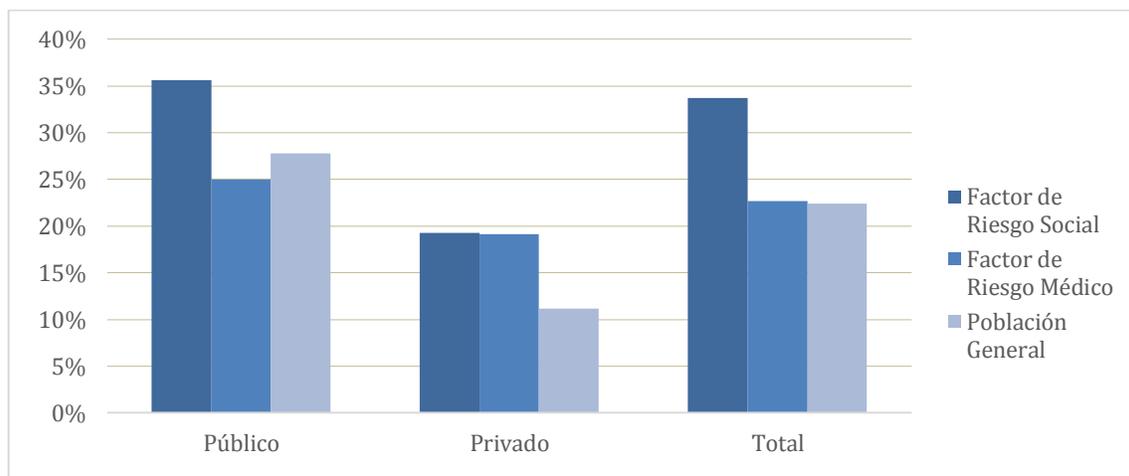


Gráfico 5: Proporción de Fallecimiento Según Sector de Salud y Factor de Riesgo

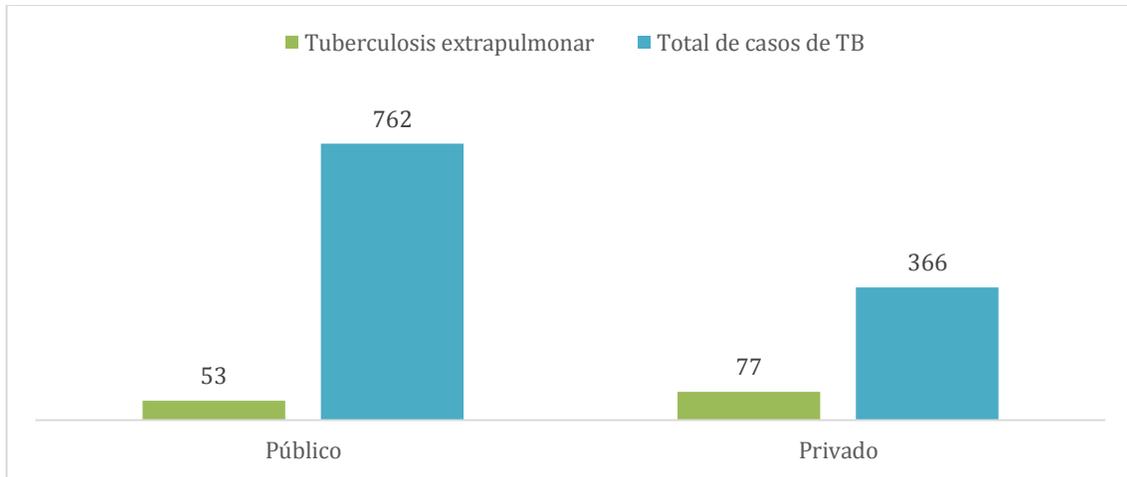


Gráfico 6: Frecuencia de tuberculosis extra-pulmonar y total según sector de salud

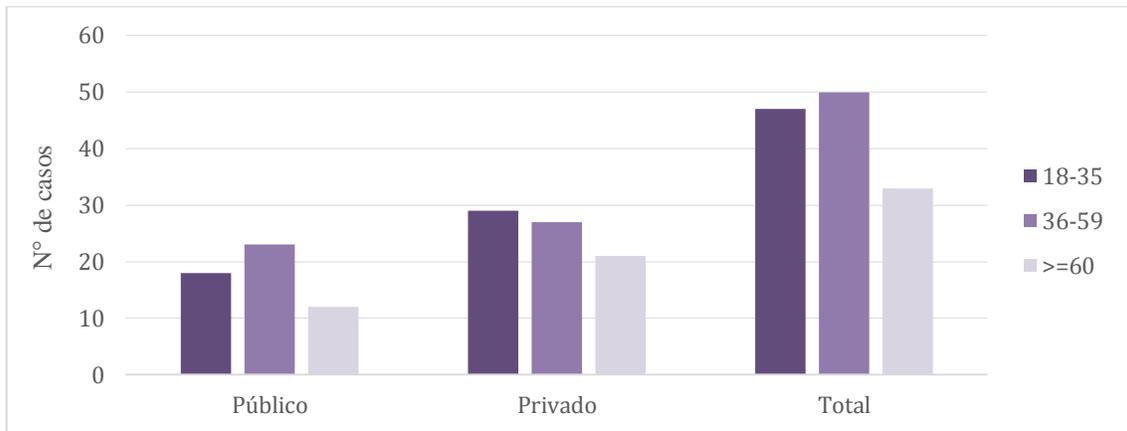


Gráfico 7: Frecuencia de Tuberculosis extra-pulmonar según sector de salud y franja etaria

ANEXO II

Factores de Riesgo	Público	Privado	Total
Contacto	104	36	140
Trabajador de Salud	7	29	36
Cárceles	105	5	110
Comunidades Cerradas	9	3	12
Inmigrantes	1	0	1
Fibrosis Pulmonar	2	2	4
Factores de Riesgo Agrupados			
<i>Asociados a Comorbilidades</i>			
Diabetes Mellitus	52	25	77
Enfermedad Renal Crónica	6	6	12
Hemopatías y Neoplasias	11	4	15
Desnutrición por enfermedad	2	5	7
Tratamiento con corticoides	5	4	9
Tratamiento con inmunosupresores	3	9	12
<i>Asociados a Medio Socioeconómicos</i>			
Personas en situación de calle	42	2	44
Desnutrición por alimentación insuficiente	89	16	105
Desocupación	268	8	276
Drogadicción	209	18	227
Alcoholismo	123	28	151

Tabla 1: Distribución de factores de riesgo según sector de salud

Forma Extra-pulmonar	Público	Privado	Total de la población
<i>Pleural</i>	30 23%	44 34%	74 57%
<i>Ganglionar</i>	8 6%	16 12%	24 18%
<i>Osteoarticular</i>	4 3%	9 7%	13 10%
<i>Sistema Nervioso Central</i>	6 5%	2 2%	8 6%
<i>Genito-urinario</i>	3 2%	1 1%	4 3%
<i>Digestivo</i>	2 2%	2 2%	4 3%
<i>Diseminada</i>	0 0%	1 1%	1 1%
<i>Piel</i>	0 0%	1 1%	1 1%
<i>Otras</i>	0 0%	1 1%	1 1%
Total	53 41%	77 59%	130 100%

Tabla 2: Frecuencia y Proporción de Formas de TB extra-pulmonar según sector de salud

	Público	Privado	Total
<i>Sin Recaída</i>	703 67 %	351 33%	1054 100%
<i>Con Recaída</i>	60 80%	15 20%	75 100%
Total	763 68%	366 32%	1129 100%

Tabla 3: Número de casos de recaída y proporción de recaída por sector de salud