

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS FINLAY-ALBARRAN
DEPARTAMENTO DE SALUD PUBLICA

**FACTORES DE RIESGO DE LA LETALIDAD EN LA
TUBERCULOSIS PULMONAR. LA HABANA. 2000-2015.**

Autora: MSc Dra Ana Ivonne Martínez Portuondo

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

La Habana

2018

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS FINLAY-ALBARRAN
DEPARTAMENTO DE SALUD PUBLICA**

**FACTORES DE RIESGO DE LA LETALIDAD EN LA
TUBERCULOSIS PULMONAR. LA HABANA. 2000-2015.**

Autora: MSc Dra Ana Ivonne Martínez Portuondo

Tutor: DrC Edilberto Gonzalez Ochoa, Profesor e Investigador Titular,

Asesor: Dr C Ibrain Rodriguez Rodriguez, Profesor e Investigador Titular,

La Habana

2018

AGRADECIMIENTOS

El autor desea dar las gracias al Dr C Ibrain Rodríguez Rodríguez por su apoyo, entusiasmo y dedicación, sin el cual no hubiese sido posible la terminación de esta tesis.

A mis hijos, Ramón Alexander, Carlos Alberto y Yoan Gabriel por la ayuda, por creer en nosotros y seguir el camino creyendo que es posible. A mi tutor el Dr C Edilberto González Ochoa y a la Dra Luisa de Armas por su ayuda incondicional, que junto a la Dra. Silvia Martínez Calvo, me guiaron por el camino de la investigación y la docencia. A los profesores Dra. Girelda Sanabria, Dra. Gisell Coutin, Dr Cs. Jorge Bacallao por sus orientaciones, por dedicar su valioso tiempo y experiencia en la orientación del documento. A los profesores de Salud Pública de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana y en especial a los que compartimos la docencia, la asistencia y la investigación en la Facultad Finlay-Albarrán y en el Centro Provincial de Higiene y Epidemiología que contribuyeron a mi formación como epidemióloga. Y a los especialistas del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” por mi formación como investigadora. Al equipo de especialistas en Higiene y Epidemiología, Medicina Interna y Medicina General Integral que colaboraron con la obtención de la información. Y a la memoria de Francine Matthys del Departamento de Salud Pública, Instituto de Medicina Tropical de Amberes, por su apoyo incondicional. A mis compañeros de trabajo y a todos aquellos que de alguna manera han contribuido a la culminación de esta tesis, les estoy altamente agradecida.

DEDICATORIA

El autor dedica esta tesis a

A mis padres con cariño

A la memoria de mis hermanos y de mi tío que nunca olvido

A mis hijos, que iluminan mi vida y me inspiran para continuar

A mi esposo, que me sustenta para ser quien soy

.

SÍNTESIS

Como la estrategia mundial “Fin de la Tuberculosis” promueve cero muertes para el 2035; esta investigación describió la mortalidad, la incidencia y la letalidad de la tuberculosis 2000-2015 en La Habana. Se identificó la letalidad por tuberculosis pulmonar según tratamiento. Y se determinaron las características individuales y de la atención médica que influyen sobre ésta, con un estudio de casos y controles. La incidencia tuvo una reducción anual baja y la letalidad se incrementó. La letalidad de la tuberculosis pulmonar aumentó con la edad y el 41% de los fallecidos no fueron diagnosticados por los servicios de salud. Los factores de riesgo fueron los casos sociales, el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la coinfección del virus de inmunodeficiencia humana, la baja adherencia al tratamiento y los errores diagnósticos. Se concluyó que los resultados de la incidencia y la letalidad mostraron los inconvenientes en el control de la tuberculosis, lo que potencialmente compromete su eliminación. Los casos sociales con comorbilidades y las dificultades de la atención médica constituyeron los factores de riesgo predictores de la letalidad por tuberculosis pulmonar, los cuales son modificables y su control contribuiría a la calidad de la atención de los enfermos por los servicios de salud.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCION	1
Justificación	6
Problema	8
Hipótesis	8
Objetivos de la investigación	9
Novedad Científica del estudio	9
Aportes de la investigación	10
CAPITULO I. MARCO TEÓRICO	12
1. LA TUBERCULOSIS EN EL CONTEXTO DEMOGRÁFICO, SOCIAL Y SANITARIO	
1.1 La tuberculosis en el mundo	13
1.2 El control y la eliminación de la TB en Cuba	17
1.3 Aspectos generales	20
1.4 Los factores de riesgo de la letalidad	23
1.5 Diagnóstico y tratamiento	25
1.6 Programa de control y prevención	29
CAPITULO II. DISEÑO METODOLOGICO	33
2.1 Diseño general del estudio	34
2.2 Metodología general de la investigación	34
2.3 Metodología para la gestión del trabajo de terreno	36
2.4 Descripción y operacionalización de las variables	37
2.5 Obtención y análisis de la información	39
2.6 Procesamiento de la información	46
2.7 Aspectos éticos	47
2.8 Limitaciones del estudio	47

TABLA DE CONTENIDOS (CONT)

CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSION	48
3.1 Mortalidad, incidencia y letalidad de la tuberculosis en La Habana.	49
3.1.1 Descripción del estudio	49
3.1.2 Resultados	49
3.1.3 Discusión	61
3.2 La letalidad de la tuberculosis pulmonar	65
3.2.1 Descripción del estudio	65
3.2.2 Resultados	65
3.2.3 Discusión	76
3.3 Asociación entre los factores de riesgo individuales y de la atención médica con la letalidad de la tuberculosis pulmonar	79
3.3.1 Descripción del estudio	79
3.3.2 Resultados	79
3.3.3 Discusión	86
3.4 Discusión general	89
CONCLUSIONES	95
RECOMENDACIONES	97
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	98
ANEXOS	140

ABREVIATURAS

TB: Tuberculosis

TBP: Tuberculosis pulmonar

TAES: Tratamiento acortado estrictamente supervisado

DOTS: Directly observed treatment short-course

BAAR: Bacilo Ácido Alcohol Resistente

BCG: Vacuna de Calmette-Guerín

ITBL: Infección tuberculosa latente

MDR: Multi drogo resistencia

ODM: Objetivos de Desarrollo del Milenio

ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PAS: Ácido Paraaminosalicílico

PNCT: Programa nacional de control de la tuberculosis

PPD: Derivado Proteico Purificado (Prueba de la Tuberculina)

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

TARV: Terapia antiretrovial

TPC: Tratamiento preventivo con cotrimoxazol

TB-MDR: Tuberculosis multi drogo resistente

TB-XDR: Tuberculosis drogo resistente extensiva

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad prevenible y curable¹, el tratamiento eficaz interrumpe la transmisión y previene la farmacoresistencia; consecuentemente se reducen la incidencia, la prevalencia y la mortalidad.

Por tal motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la estrategia del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) (DOTS, en inglés) que se desarrolla sobre la base de las mejores prácticas colectivas, los ensayos clínicos y la lucha antituberculosa.²

Como resultado de un deterioro social debido a la crisis mundial, al abandono de la TB, al deterioro de los programas de control, la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y el incremento de las cepas resistentes, es que la OMS declaró a la tuberculosis una enfermedad reemergente desde el 1991. De esta manera, propone el control de la enfermedad para detectar los casos infecciosos y aplicar el tratamiento corto con la combinación de antibióticos.³⁻⁵

Las estrategias de las organizaciones internacionales tienen como propósito disminuir la incidencia y la mortalidad de la TB, comprometer a los gobiernos en el financiamiento de las acciones del programa y en la cobertura de los servicios de salud a la población. En consecuencia, en la Cumbre del Milenio de las Naciones Unidas, se proponen los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM)⁶ dirigidos a los países en desarrollo y centrados en una agenda social, que entre sus metas para el 2015, están la reducción de la incidencia, del 50% de la prevalencia y de la mortalidad de la tuberculosis en relación con el año 1990.

La OMS apoya con las propuestas “Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing”⁷, “The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals”,⁸ “The Global Plan to Stop TB, 2006–2015”⁹ elaborado por la Alianza Alto a la TB, el “Global Plan to Stop TB 2011–2015”¹⁰ y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) con “Regional plan for tuberculosis control, 2006–2015”.¹¹

Las tasas de mortalidad e incidencia¹² disminuyen globalmente. En el 2015, el número estimado de muertes por TB fue de 1,4 millones, más de 0,4 millones de muertes por TB en personas VIH-positivas. Entre 2000 y 2015, la reducción de fallecidos por TB fue de 22%; sin embargo, la TB continúa como una de las diez principales causas de muerte.¹³

La coinfección tuberculosis/virus de inmunodeficiencia humana (TB/VIH) representa el 12% del total de enfermos reportados para el 2014 y el 37% de los casos estimados que no se diagnostican. El éxito del tratamiento para el 2013 fue del 86%; sin embargo, en Las Américas y en Europa disminuye; con cifras alrededor del 75%, lo que indica las deficiencias en el control de la enfermedad.¹²

Aunque internacionalmente la TB se reduce, las metas del ODM para el 2015 no se cumplen en las regiones de Europa y África, ni en la mitad de los países que se informan de alta carga.⁴ Con los avances mundiales en el cumplimiento de los ODM y para fortalecer los compromisos se presenta una nueva agenda de desarrollo post 2015. El conjunto de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)¹⁴ para el 2030, se aplica a pobres y ricos. La TB continúa siendo un reto

para el desarrollo, por tanto, la nueva estrategia surge con el objetivo de terminar con la epidemia mundial de TB.

En consecuencia, la estrategia “Fin de la Tuberculosis”, surge con el pilar de la atención y prevención de TB integrada y centrada en el paciente, cuya meta para el 2025 es reducir la mortalidad por tuberculosis en un 75% y del 95% en 2035 (en comparación con el 2015) y la incidencia en 50% (menos de 55 casos por 100 000 hab). ^{15,16}

Para alcanzar la meta en el 2020, internacionalmente además de acelerar la reducción anual de la incidencia hay que reducir la tasa de letalidad al 10%. La tasa de letalidad en 2015 osciló entre menos del 5% en algunos países y más del 20% en la mayoría de los países de la Región de África.¹³

En Las Américas desde 1993, se aplica la estrategia DOTS para controlar la TB y desde el 2006 se promueve la ampliación de esta con calidad en Latinoamérica y el Caribe.^{1,9} La región¹² mantiene la morbi-mortalidad más baja de la TB; aunque Brasil continúa entre los países de alta carga de la enfermedad.

Sin embargo, en el informe regional del desarrollo sostenible en Las Américas se observan diferencias en grupos poblacionales en los indicadores sociales y de salud, provocando disparidades injustas en la morbilidad, mortalidad y acceso a los servicios de salud. ¹⁷ Estas inequidades son una responsabilidad de los gobiernos que deben aceptar innovaciones que garanticen un desarrollo social y económico a la población para reducirlas. ¹⁸

Los países tienen un gran reto en el control de la TB, una atención de calidad con accesibilidad a todos sin importar su condición social, la

multidrogorresistencia (MDR), la coinfección de la TB con el virus de la inmunodeficiencia humana, la concentración de casos en grupos vulnerables y las brechas de financiamiento para las intervenciones.^{15,16,19,20}

Internacionalmente, las causas de muerte por TB se atribuyen a la demora del diagnóstico, a las dificultades en la atención primaria de salud, a las insuficientes acciones de prevención, a la coinfección TB/VIH y a los determinantes sociales que mantienen la tuberculosis en la población.²¹⁻²⁴ Por tanto, la eliminación de la enfermedad conlleva acciones encaminadas al control de estos factores.^{24,25}

En Cuba, las acciones del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT)²⁶⁻³¹ permiten que la mortalidad por tuberculosis (TB) se reduzca en más del 95% desde 1902 hasta 1997. Aunque se produjo un aumento del 40% entre 1991 y 1994 por una situación reemergente, que se atribuye al incremento del riesgo de enfermar como fenómeno multicausal asociado a las dificultades económicas, reactivaciones endógenas en adultos de la tercera edad y a las deficiencias en la operación del programa.²⁷ Las tasas más altas estuvieron en los mayores de 65 años y más, a predominio del sexo masculino.³¹

El PNCT se sustenta en su perfeccionamiento y en la atención centrada en el paciente.^{27,32} Con la reducción de la TB a finales del siglo XX, continúan las acciones para su eliminación, con un sistema de salud universal, gratuito, accesible, regionalizado e integral, con acciones descentralizadas en la atención primaria de salud.^{33,34}

El país ha desarrollado el PNCT con base en la voluntad política, compromiso del gobierno, sustentado con el progreso socioeconómico del país y los avances tecnológicos mundiales, lo que permite la disminución de la morbilidad y la mortalidad. El indicador del Objetivo del Milenio en la mortalidad por tuberculosis se cumple en Cuba y La Habana.³²

Cuando la OPS/OMS en el 2013,³⁵ analiza el control de la TB en los países de América Latina, establece como los países de baja prevalencia a Cuba, Chile, Costa Rica y Uruguay, que con estrategias adicionales pueden obtener la eliminación de la enfermedad como un problema de salud.

Justificación

Esta investigación se justifica pues la provincia La Habana mantiene las tasas de mortalidad por encima de la media nacional, continúa reportando la tercera parte de los fallecidos de TB del país,³⁶ una letalidad sostenida y casos no diagnosticados por los servicios de salud, que ingresan las estadísticas de morbilidad y mortalidad.^{36,37}

En La Habana, el 5% de casos de tuberculosis pulmonar (TBP) con baciloscopia positiva²⁷ fallecen durante el tratamiento antituberculoso y el 2% de los casos nuevos son diagnosticados por autopsia.^{37,38} La mortalidad es un indicador importante del control de la tuberculosis (TB), donde influye la letalidad. Las evidencias científicas aportarán el conocimiento de la letalidad de la tuberculosis pulmonar y sus factores de riesgo, que servirán de herramientas para la planificación de recursos y de organización en los servicios, la aplicación de técnicas gerenciales como la toma de decisiones, intervenciones

eficaces y el establecimiento de acciones encaminadas para la reducción de la mortalidad con vistas a la eliminación de la tuberculosis en La Habana.

El estudio es pertinente pues las cifras de autopsias en la provincia son elevadas en comparación con la literatura internacional^{37,39,40,41} y el registro de estadísticas vitales es de calidad, pues las tasas de mortalidad son confiables; ya que aparecen menos del 10% de causas inciertas.⁴² Además, en la bibliografía revisada no se encontraron estudios de letalidad por tuberculosis en la provincia.

Las investigaciones responden a las propuestas del PNCT en Cuba ²⁷, da pautas para mejorar el desempeño del programa de control de la TB³⁵ con la identificación de los grupos de riesgo de morir por TBP en la provincia; además, apoya la agenda post 2015 de la OMS¹⁶ que promueve precisar los grupos vulnerables y estrategias de intervención para reducir la mortalidad a cero.

Por tanto, es oportuno un conjunto de interrogantes para encausar la investigación en la provincia La Habana: ¿Cuál es la mortalidad, la incidencia y la letalidad de la tuberculosis en el período? ¿Cómo influye la tuberculosis pulmonar en la letalidad? ¿En qué grado los factores individuales de la población enferma de tuberculosis pulmonar y de la atención médica influyen en la letalidad?

Premisas:

- Existen estudios sobre los factores de riesgo de morir por tuberculosis a nivel internacional,²¹⁻²³ basados fundamentalmente en los registros de

enfermos de tuberculosis, cuya limitación es el escaso número de variables individuales y sociales. En Cuba, también son escasos.

- Según las investigaciones previas,^{37,38} en La Habana, fallecen casos de TBP con baciloscopia positiva durante el tratamiento antituberculoso y otros son diagnosticados por autopsia, porque no fueron identificados por los servicios de salud.
- El análisis de los fallecidos por tuberculosis, es factible en Cuba, por tener estadísticas confiables;⁴² sin embargo, no se encontraron estudios que identifiquen los factores de riesgo de la letalidad por tuberculosis pulmonar, que miden la calidad de la atención al enfermo.

El problema científico es: ¿Cómo se asocian las características individuales de los pacientes y de la atención médica con la letalidad de la tuberculosis pulmonar en La Habana?

Hipótesis

Las características individuales de los enfermos de tuberculosis pulmonar como la edad avanzada, los casos sociales, el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la coinfección tuberculosis/virus de inmunodeficiencia humana, con las dificultades de la atención médica como la baja adherencia al tratamiento y los errores en el diagnóstico, constituyen algunos de los factores de riesgo que condicionan la letalidad de esta enfermedad en La Habana.

Objetivos

1. Describir el comportamiento de la mortalidad; la letalidad y la incidencia de la tuberculosis con la estratificación del riesgo y sus pronósticos en La Habana del 2000-2015
2. Estimar la letalidad de la tuberculosis pulmonar según características individuales y su relación con el tratamiento antituberculoso
3. Determinar cuáles de las características individuales y de la atención médica influyen sobre la letalidad de la tuberculosis pulmonar en La Habana

La novedad científica

- La caracterización epidemiológica de la tuberculosis, demuestra el exceso de mortalidad. La reducción lenta de la incidencia y el incremento de la letalidad en La Habana por municipios, pues no se encontraron estudios que aborden esta temática.
- La identificación de los fallecidos no diagnosticados por los servicios de salud muestra dificultades no reveladas en investigaciones previas.
- En este estudio se identifican los factores de riesgo predictores individuales de la letalidad por tuberculosis pulmonar como el tabaquismo, la coinfección TB/VIH, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y de la atención médica como la baja adherencia al tratamiento y los errores diagnósticos.
- Esta investigación evidencia los factores de riesgo modificables de la letalidad y aporta criterios innovadores en la toma de decisiones para la eliminación de la mortalidad por tuberculosis pulmonar.

Aportes de la investigación

Valor teórico:

- Los factores de riesgo predictores de la letalidad de la tuberculosis pulmonar se analizaron en un diagrama causal.
- Con el estudio se dirigieron cinco investigaciones que concluyeron en tesis de maestrías con la máxima calificación.
- Los conocimientos científicos se impartieron en un curso de postgrado nacional para patólogos en la detección de la tuberculosis oculta. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”. 2009.
- Con 20 presentaciones en eventos nacionales e internacionales y seis publicaciones (una de ellas coautora) y tres informes técnicos.
- Los resultados científicos han sido premio y mención en la Jornada Científica de investigaciones terminadas en la FCM Finlay-Albarrán.
- Los resultados científicos fueron resultado relevante del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” en 2016.

Valor práctico e introducción de los resultados:

- Se realizó un análisis del exceso de mortalidad y de los predictores de la letalidad de la tuberculosis pulmonar para su reducción.
- Los resultados científicos aportan evidencias para mejorar las estrategias del nuevo Programa de Control de la Tuberculosis en Cuba y de la eliminación de la mortalidad por TB pulmonar.
- Los resultados científicos mostraron a los decisores aspectos importantes para intervenciones a corto, mediano y largo plazo.

- Proporcionó conocimientos para los cursos de posgrado a los anatomopatólogos, en talleres a los clínicos y a los epidemiólogos que dirigen los programas en la atención primaria.
- Los resultados científicos se presentaron en congresos y eventos nacionales e internacionales.

I. CAPÍTULO: MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1. LA TUBERCULOSIS EN EL CONTEXTO DEMOGRÁFICO, SOCIAL Y SANITARIO

1.1. La tuberculosis en el mundo

Desde la antigüedad la tuberculosis ocasionó muchas muertes, que disminuyeron en el siglo XIX por la mejoría de las condiciones sociales y después por el surgimiento de los antibióticos específicos; sin embargo, cien años después se convirtió en un problema de salud mundial y una importante causa de muerte.^{43,44}

La TB reemergió en el mundo en la década del 90 del siglo XX. La OMS describió que la extensión del problema se debió a las deficiencias en las condiciones socioeconómicas y el deterioro de los sistemas de salud públicos, los cambios en la estructura social y las migraciones en Europa, el impacto de la TB/VIH en África, Latinoamérica y Asia, y el pobre control del programa. Igualmente influyó la extensión y la severidad de la multidrogo resistencia (MDR-TB) y de la posterior drogoresistencia extensiva (XDR-TB).^{45,46}

La base del control de la enfermedad es el tratamiento, como lo definió la Asamblea Mundial de la Salud, cuyas metas son detectar el 70% de los casos bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) (+) y curar el 85% para el 2000, lo que apoyó la estrategia del tratamiento (DOTS/TAES).^{2,8,47}

En el siglo XX se logró la extensión del tratamiento hacia 182 países⁴⁸ y desde el 2003 la OMS informó un 83% en las tasas de éxito de tratamiento en los pacientes BAAR (+).⁷ Sin embargo, el reto era reducir la carga de la TB para el

2015, así como disminuir en un 50% la prevalencia y la mortalidad en relación con 1990.⁶

Según la OMS, en el siglo XXI la mortalidad global se redujo en un 45% comparada con el 1990; no obstante, para la eliminación de la enfermedad, se debían lograr cifras más bajas.^{3,6,7,25}

El problema es que una de cada tres personas enfermas no es captada por los sistemas de salud y la respuesta al tratamiento a pacientes con tuberculosis multirresistente aún no es adecuada. Además, todavía existen casos que no son diagnosticados, ni tratados, o se desconoce la calidad de la atención que reciben. Por tanto, combinar el tratamiento efectivo, la detección rápida de los casos con TB activa, altas tasas de curación y neutralizar la infección latente deben ser las metas a cumplir.^{5,25}

Para la incidencia, en el 2014, globalmente se informaron 9,6 millones de casos nuevos con un 12% de HIV positivo. El 58% correspondió a las regiones del Sureste Asiático y del Pacífico Occidental. Además, la región de África notificó el 28% de los casos. La tasa de mortalidad del 2014 en relación al 1990 se redujo; mientras, África continuó aumentando los fallecidos de TB.¹² Los indicadores de letalidad por tuberculosis más elevados, se encontraron en África y en el Sudeste Asiático. Los estimados más bajos en los TB/HIV- fueron en la región de Las Américas y de la coinfección TB/HIV en el Pacífico Oeste (Tabla 1).⁴⁹

La OMS informó como dificultades detectadas que las defunciones de las cohortes de tratamientos omiten los casos en abandono, los fracasos terapéuticos y las defunciones de los pacientes con infección por el virus de

inmunodeficiencia humana con tuberculosis. Además, se conoce que esta no constituye la causa de defunción de todas las muertes registradas durante el tratamiento antituberculoso¹² y sin embargo se informan como causa de muerte por TB.

Tabla 1. Casos estimados de letalidad global en pacientes de tuberculosis según status del virus de inmunodeficiencia humano por regiones. 2015.

Región	TB VIH-			TB VIH+		
	Enfermos	Fallecidos	Letal*	Enfermos	Fallecidos**	Letal*
	No. (miles)	No. (miles)		No. (miles)	No. (miles)	
África	1 886 (1 650-2 141)	450 (350-560)	23,9 (21,9-25,8)	834 (710-969)	300 (230-360)	36,0 (32,6-39,3)
Las Américas	236 (221-252)	19 (17-20)	8,0 (4,4-11,7)	32 (29-35)	5,9 (4,2-7,9)	18,4 (18,0-18,9)
Este del Medit***	736 (551-948)	80 (38-140)	10,9 (8,5-13,2)	13 (9,5-17)	3 (2,5-3,5)	23,1 (22,3-23,8)
Europa	296 (276-318)	32 (31-33)	10,8 (7,1-14,5)	27 (23-31)	4,9 (1,5-10)	18,1 (17,7-18,6)
Sureste Asiático	4 513 (3 071-6 2339)	710 (600-830)	15,7 (14,7-16,8)	227 (159-307)	74 (56-95)	32,6 (26,3-38,9)
Pacífico Oeste	1 556 (1 411-1 700)	89 (81-98)	5,7 (4,5-6,9)	34 (29-40)	5,7 (3,8-8,1)	16,8 (16,4-17,2)
Global	9 230 (7 720-10 880)	1 400 (1 200-1 600)	15,2 (14,4-15,9)	1 170 (1 020-1 320)	390 (320-460)	33,3 (30,6-36,1)

Fuente: World Health Organization. Global Tuberculosis report 2015 [Internet]. Geneva: Who; 2016 [cited 2017 Mar 21]. Available from: <https://www.who.int/tb/en/>
Letal: Letalidad %. ***Estos fallecidos se notifican por SIDA según la clasificación internacional de enfermedades.* ****Medit: Mediterráneo*

Las estadísticas de mortalidad por tuberculosis presentan limitaciones,⁵⁰ alrededor del 30 % de los países cuentan con registros de estadísticas vitales que permiten brindar la información, sin embargo, en el resto los fallecidos se calculan por las estimaciones realizadas con bases de datos restringidas.

La mortalidad global de la TB no alcanzó los objetivos del milenio, no alcanzaron el indicador en la región de Europa por Rusia y en África por el Congo, Kenia, Nigeria, Sub-África y Tanzania, países que integran el grupo de alta carga de TB.¹²

La región de Las Américas representó el 3,12% de la carga global de TB, desde el 2008. Las tasas de éxito de tratamiento se encontraron por debajo del 80% desde el 2003 y eran muy bajas en los pacientes con coinfección TB/VIH, TB/MDR y XDR.^{3,12}

La región de Las Américas cumplió las metas de los ODM para 2015 en cuanto a la reducción de la incidencia y se observa una desaceleración en la disminución anual de la tasa. Sin embargo, no se logró la meta del 85% de éxito en el tratamiento, ni en el tratamiento universal con antirretrovirales (TARV), ni el tratamiento preventivo con cotrimoxazol (TPC).⁴

La meta de mortalidad para el 2015 se cumplió en 3 países de baja incidencia, que fueron Chile, Costa Rica y Cuba. En Canadá la mortalidad de 0,45 en 1990 descendió hasta 0.18 por 100 000 habitantes en el 2013; sin embargo, existen diferencias al interior del país en zonas con población aborigen y otras.⁵¹

En relación con la letalidad, las cifras por países oscilan entre menos de 5 a más de 20 %.² Globalmente se estimó una letalidad de 43% (28–53) en los pacientes VIH negativos y de 78% (65–94) en los pacientes VIH positivo en los casos sin tratamiento.⁵

La OMS notificó que la letalidad se utiliza con los datos de incidencia para realizar estimaciones de mortalidad, ya que todos los países no disponen de

registros de la enfermedad.¹ La letalidad, evalúa el control del tratamiento y la detección de errores en el programa.^{52,53}

Para lograr mejorías en el control de la TB, las organizaciones internacionales⁵⁴ proponen dirigir las acciones a los grupos de riesgo, reforzar los sistemas de salud, disminuir la pobreza y mejorar las condiciones de vida de los grupos vulnerables, lo que sugiere la actuación sobre los determinantes sociales.⁵⁵

1.2. El control y la eliminación de la tuberculosis en Cuba

Antes de 1902 las tasas de mortalidad de TB en Cuba eran superiores a 100 x 100 000 hab. En 1940 la morbilidad y la mortalidad de la TB se reducen por la mejoría económica debido al incremento de la producción y la exportación de productos.^{27,56}

No obstante, las pésimas condiciones de vida y de trabajo⁵⁷ facilitaron la propagación de la enfermedad y la tuberculosis estaba entre las 10 primeras causas de muerte. En el periodo pre-revolucionario la tuberculosis fue un problema de salud.

En la década del 60 el nivel de vida de la población mejoró, se estableció el Programa Nacional de Control de la TB y en 1968 la enfermedad no aparecía entre las 10 primeras causas de muerte.⁵⁸

La vacunación BCG detuvo la progresión de la primoinfección, el tratamiento de los casos bacilíferos redujo las fuentes de infección y por tanto los enfermos más jóvenes. El inicio del tratamiento ambulatorio controlado de la estrategia DOTS/TAES, se implementó en Cuba en el 1971, con ingreso sanatorial.³¹

En el programa de control de la tuberculosis en Cuba, como fallecidos de tuberculosis se notifican a los pacientes que fallecen por cualquier causa en el transcurso del tratamiento y los diagnosticados en la autopsia.²⁷

Otra clasificación depende de la causa básica de muerte⁵⁸ esto es posible en Cuba por tener estadísticas de mortalidad confiables y de calidad⁵⁹ y un índice de autopsias de alrededor del 40%.⁶⁰

En el período 1980-91, la provincia La Habana, (Figura 1), mantuvo tasas bajas de incidencia y de mortalidad por tuberculosis, que ascendió progresivamente después del 1990. En este período la TB fue declarada como una enfermedad reemergente en el país; por el deterioro económico, como consecuencia del derrumbe del sistema socialista en Europa y del recrudecimiento del bloqueo económico impuesto por los Estados Unidos a Cuba.⁶¹

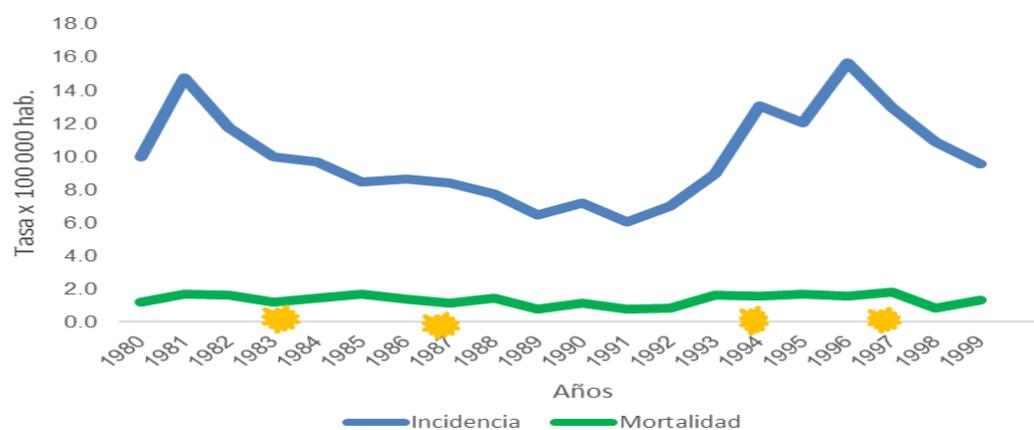


Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad de la tuberculosis. La Habana.1980-1999.

Fuente: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud.

El riesgo de enfermar se incrementó por factores biológicos, nutricionales y de condiciones de vida, relacionado con reactivaciones endógenas en adultos de la tercera edad y por pérdida de prioridad en las acciones del programa.^{27,61,62}

En Cuba la tasa de incidencia de la TB aumenta con la edad y las tasas en el sexo masculino superan las del sexo femenino. En La Habana la tasa de incidencia se mantuvo por debajo de 11 x 100 000 hab. desde 1983 hasta 1993.^{42,58}

En la Habana, durante 1995-1999, la incidencia y la mortalidad de la TB fueron ascendentes, las tasas fueron más altas en el grupo de 65 años de edad y fue la provincia en la que más se afectaron los indicadores por TB en el país.⁶³

En el siglo XX, se destacaron varias acciones del PNCT en Cuba: En 1982, se comienza la aplicación del esquema de tratamiento acortado multidroga, con una duración de 9 meses que se reduce a 7 meses en 1987. En 1994, se producen cambios en la notificación de casos y en 1997 se comienza el estudio de los contactos de los pacientes BAAR +, en el estudio de control de foco (Figura 1).²⁷

A principios del siglo XXI, la aplicación exitosa del PNCT en Cuba permitió aspirar a la eliminación de la enfermedad como problema de salud.^{33,34} Y para un mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes presuntivos de tuberculosis con esputos BAAR negativos fue creada una comisión provincial de especialistas expertos en tuberculosis en La Habana,^{64,65} que evalúan los casos, el diagnóstico y la conducta terapéutica.

Como en La Habana la mortalidad descendió, la letalidad como indicador que evalúa la calidad de la atención médica se convierte en una guía importante y

de estimable valor en la etapa de eliminación de la enfermedad.³⁷ No se encontraron estudios de letalidad en la provincia, según las bases de datos a nuestro alcance.

1.3. Aspectos generales

Mycobacterium tuberculosis fue descrito como agente etiológico de la tuberculosis el 24 de marzo del 1882 por Robert Koch. Otras micobacterias producen una enfermedad indistinguible de la tuberculosis clínicamente; diferenciándose solamente por el cultivo o por el análisis de las secuencias genéticas.⁶⁶

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo pequeño, aeróbico, su pared celular contiene una estructura que le confiere la resistencia al alcohol y al ácido (BAAR); su lenta capacidad de división y su crecimiento dependiente del oxígeno ocasionan un estado de latencia. Este microorganismo es muy sensible al calor, la luz solar, la luz ultravioleta, resistente al frío, a la congelación y a la desecación.^{4,67,68}

El reservorio es principalmente el hombre, aunque en algunas zonas es el ganado vacuno, los cerdos y otros mamíferos. La ubicación más frecuente es la TB pulmonar, pero la más contagiosidad aumenta según la presencia de bacilos en el esputo y la presencia de lesiones cavitadas.^{66,67}

El hombre infectado, en un período de incubación de la enfermedad de hasta 12 semanas puede tener la condición de sano (tuberculosis latente). Los enfermos pueden ser casos no bacilíferos (baciloscopia negativa o

extrapulmonares) y con baciloscopia positiva que son fundamentalmente la fuente de infección, los que transmiten la enfermedad por vía respiratoria.^{66,69}

Las categorías de los casos TB pueden ser; nuevo, recaída, fracaso terapéutico, tratamiento posterior a interrupción (reingreso por abandono) y caso crónico.²⁷ La recidiva y la reinfección tienen mayor riesgo de morir en tratamiento.^{66,68}

La patogenia de la tuberculosis comienza desde el primer contacto con el bacilo y ocurre en la infancia o en los inmunodeprimidos adultos; sin embargo, la reactivación es más común en los adultos.⁶⁹

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria de vida intracelular, la perpetuación de la infección por TB está determinada por el balance entre el pequeño número de bacterias viables que sobreviven en el sitio de infección y los linfocitos T.^{70,71} A las células T CD4+ como CD8+ y las citoquinas (IFN- y TNF- α) se les atribuye un papel importante en la respuesta inmune y en el control de la infección latente.^{72,73}

Si los macrófagos no destruyen a las micobacterias, entre las dos o tres semanas después de la infección, se desarrolla la inmunidad mediada por linfocitos T, se genera un granuloma, “complejo de Ghon” que se caracteriza por un tejido necrótico intragranulomatoso y se estructura finalmente con la adquisición de la inmunidad.^{72,74}

Por lo general, la enfermedad aparece de 4 a 12 semanas después de la infección. Ésta puede ocurrir de forma temprana (tuberculosis primaria, del 1-5%) o varios años después de la infección (tuberculosis postprimaria, secundaria, reactivación tuberculosa del 5 al 9%).^{66,69,73}

En pacientes coinfectados de TB/VIH el riesgo de reactivación de la enfermedad se incrementa en un 10% por año, mientras que en una persona normal el riesgo es del 5 al 10% durante toda la vida.⁶⁹

En estos enfermos, la patogénesis de la enfermedad tuberculosa ha sufrido cambios; el intervalo entre la infección primaria y la enfermedad; además entre la detección de la enfermedad y la muerte son menores sin un tratamiento efectivo; por lo que las tasas de fallecidos llegan a ser superiores.³

La enfermedad se transmite generalmente por aerosoles y las secreciones respiratorias. Las pequeñas gotas aerosolizadas de 1-5 micras de diámetro llegan al alvéolo del individuo sano expulsadas por el paciente enfermo en actividades cotidianas como el habla, la risa y la tos.^{66,69}

Para mantener la endemia tuberculosa, cada enfermo bacilífero debe infectar al menos a 20 personas, el 5-10% desarrollará la enfermedad y el 50% será bacilífero.^{68,75} Los pacientes sin diagnóstico son una fuente de infección prolongada,^{76,77} los que tienen lesiones cavitadas y en el esputo numerosas formas bacilares, son más contagiosos y los de mayor importancia epidemiológica.⁷⁷ La forma extrapulmonar no es contagiosa, con excepción de la laríngea.⁶⁶

La TB puede ser consecuencia de una reinfección exógena o de una reactivación endógena de un foco latente que persistía desde la infección subclínica inicial.⁶⁸ Los enfermos de TB recurrente con frecuencia están relacionados con factores de riesgo como la mala adherencia al tratamiento, abandono o deambulantes.⁷⁸

Cuando las fuentes de infección son muy escasas, por la tendencia histórica de la enfermedad o un exitoso Programa de Control de la Tuberculosis en una región determinada, se encuentran antiguos infectados en grupos de población de mayor edad y resultan muy escasos los recién infectados o reinfectados en la población joven.^{66,75}

Frecuentemente los síntomas de los pacientes son tos prolongada, (seca y después productiva), fiebre, sudoraciones nocturnas, astenia, pérdida de peso, hemoptisis y puede haber disnea. En las radiografías de tórax se puede observar un infiltrado fibronodular o cavidades en el segmento superior o inferior del lóbulo. Además, pueden existir formas extrapulmonares.^{68,71,79}

1.4. Los factores de riesgo de la letalidad

Los investigadores consideran que la vulnerabilidad del individuo para adquirir la infección, es un proceso dinámico de diferentes factores sociales, ambientales, culturales⁸⁰ y genéticos.⁸¹

La enfermedad se asocia al tabaquismo y a los hombres,⁸² los ancianos, la comorbilidad, el factor nutricional, los factores socioeconómicos, el consumo excesivo de alcohol⁸³ y los inmunodeprimidos, incluyendo los pacientes VIH-SIDA.⁶⁸ Además, la transmisión reciente de la enfermedad se relaciona con los deambulantes y los exreclusos.⁸⁴

La mortalidad se asocia al sexo masculino y al bajo nivel educacional,⁸⁵ con grupos de alto riesgo, ancianos y las personas que viven en zonas con poco desarrollo.⁸⁶ Además, está determinada por el comportamiento de la incidencia y la letalidad.

En la letalidad, los principales factores de riesgo que se reportan son la responsabilidad individual,⁸⁷ asociado a los hombres mayores de 65 años de edad,^{88,89} la infección por VIH,⁹⁰ el alcoholismo,⁹¹ el hábito de fumar⁹²⁻⁹⁴ y el desempleo.^{95,96} Además, el nivel educacional⁹⁷ estuvo relacionado con la supervivencia, según la literatura internacional.

Durante el tratamiento antituberculoso, a la letalidad se añaden como factores de riesgo la TB miliar, la residencia en hogares de ancianos^{88,91,98} y la diabetes.⁹⁹ Después del tratamiento, prevalecen el alcoholismo, el VIH y los drogadictos.¹⁰⁰

La letalidad se incrementa con la demora en el diagnóstico y en el tratamiento.¹⁰¹ Thakur R y cols. en la India,¹⁰² lo explican por el desconocimiento de los pacientes sobre la enfermedad y el retraso en solicitar atención médica en familias de bajos ingresos asociado a los altos costos en asistencia médica antes de tener el diagnóstico de la enfermedad. La responsabilidad es del servicio de salud y la del paciente tiene una dependencia social. La baja adherencia al tratamiento también aumenta los fallecidos, se relaciona con los pacientes alcohólicos, la coinfección TB/VIH y los desfavorecidos socialmente.^{101,103}

En las personas infectadas por el VIH, la tuberculosis es la principal causa de muerte, se distribuye en personas de bajos ingresos y afecta a las distintas zonas del mundo de manera desigual ya que el 95% de los casos se reporta en los países más pobres, donde coinciden las poblaciones infectadas por ambos microorganismos.¹⁰⁴ Por tanto, la lucha para prevenir, diagnosticar y tratar la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH y la infección por el VIH en

los pacientes que padecen tuberculosis adquiere gran interés.^{104,105} En consecuencia, internacionalmente al análisis de los factores de riesgo se une también el estudio de los determinantes sociales de la letalidad.¹⁰⁵

1.5. Diagnóstico y tratamiento

Varias pruebas inmunológicas ponen de manifiesto la respuesta específica del huésped frente al agente infeccioso.⁶⁷ La prueba de la tuberculina fue la primera disponible, ha sido la más utilizada como criterio epidemiológico en los controles de foco y con fines diagnósticos,⁶⁶ aunque no permite diferenciar la infección de la enfermedad.

Uno de los mayores obstáculos para el control de la TB, es el retraso en el diagnóstico y la resistente a múltiples fármacos.⁸ El examen microscópico directo de las muestras clínicas, mediante técnicas específicas de tinción (baciloscopia), es la técnica menos sensible pero la más rápida.⁶⁷ Las causas de los falsos positivos y negativos van desde el personal no experimentado, el uso de malas técnicas de laboratorio o la presencia de otros agentes etiológicos.^{67,106} El cultivo tiene buena sensibilidad, se utiliza para el diagnóstico etiológico, como criterio de curación del paciente y para aislamiento de *Mycobacterium*.¹⁰⁶

Actualmente existen otros métodos, derivados de la medición de interferón gamma liberado por la sangre de un individuo, cuando en el pasado ha sido sensibilizado con bacilo de Koch. Las técnicas más empleadas hasta ahora, son el Quantiferon TB-Gold y el ELIS-POT, que utilizan dos antígenos

específicos que no dan reacciones positivas cruzadas en los vacunados con BCG. ^{107,108}

La única prueba de diagnóstico rápido disponible en la actualidad y recomendada por la OMS para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina es el ensayo Xpert MTB/RIF®. De los 48 países con alta carga de TB, 15 habían adoptado hacia finales de 2015 algoritmos nacionales en los que Xpert MTB/RIF era la prueba diagnóstica inicial para todas las personas con síntomas y signos de TB pulmonar. Esos países aportaron el 10% del número mundial estimado de nuevos casos de TB en el 2015. ^{7,108,109}

Estudios recientes demuestran que la microbiología molecular en el diagnóstico de la tuberculosis es costo-efectiva. Conlleva a una disminución del tiempo de ingreso y de inicio al tratamiento, con una mejoría en la calidad asistencial. Además, evita tratamientos innecesarios, lo que favorecería la eliminación de la enfermedad. ¹¹⁰

Los estudios de epidemiología molecular en Cuba, demostraron una mayor existencia de transmisión exógena reciente, lo que adquiere gran valor para las acciones de los programas de control, ^{111,112} con experiencias similares en otros países. ^{113,114}

El diagnóstico de TB en Cuba, ³⁰ se establece por la demostración indirecta o aislamiento del bacilo de Koch. La clasificación depende de la localización, la gravedad de la enfermedad, los resultados de la bacteriología y los antecedentes de tratamiento. Los laboratorios garantizan la calidad de la baciloscopia en el diagnóstico de la tuberculosis. ^{115,116}

La morbilidad y la mortalidad continúan como problemas importantes, a pesar de existir un tratamiento efectivo de la TB y ser una enfermedad curable, debido a su relación con los factores sociales.^{3, 6,52,53}

La comunidad internacional consideró que con el tratamiento multidroga se solucionaría el problema que ocasionaba la tuberculosis. Sin embargo, las malas condiciones de vida y la situación empeoraron por la crisis económica internacional, las guerras y el abandono de la atención del programa.⁴ Los esfuerzos por la OMS se enfocan fundamentalmente a la cobertura sanitaria universal en la agenda post 2015, donde se incluyen la responsabilidad de los servicios de salud, la equidad sanitaria y el derecho a la salud en los países más pobres.^{16,18,117}

El tratamiento antituberculoso surgió en 1944, con el descubrimiento de la estreptomina y el ácido paraaminosalicílico (PAS) y en 1951 se asoció la isoniacida. Posteriormente el bacilo comenzó a generar una lenta pero sostenida resistencia y en 1965 la rifampicina permitió su control.¹¹⁸

El tratamiento de la TB, es una terapia multidroga² con la asociación de la isoniacida, la rifampicina, la pirazinamida y el etambutol³⁰ el mayor avance de la medicina de mediados del siglo XX. Sin embargo, todavía la terapia es muy prolongada, el desafío es buscar nuevas drogas que curen en menos tiempo y detengan la multiresistencia.¹⁰⁸

En Cuba se aplica la estrategia de tratamiento directamente supervisado (DOES-TAES)^{27,30} y acortado desde 1971 y en etapa de eliminación de la TB como problema de salud se incrementa la frecuencia del tratamiento a tres dosis por semana en la segunda fase del esquema.³⁰

En relación a la multidrogorresistencia (TB-MDR) Cuba reportó 4 casos en el 2011, menos que Chile con 15 y más que Costa Rica (3) y Uruguay (2), según se analizó en la VI Reunión de países de baja prevalencia en Chile.³⁵

La tuberculosis sólo es 100% curable en los enfermos que completan su tratamiento regularmente, pero existen dos grandes limitaciones: los enfermos que mueren durante el tratamiento, generalmente por lo tardío de su diagnóstico, y los que lo abandonan antes de completarlo. A lo que se unen los casos que no se diagnostican, los enfermos con coinfección TB/VIH y los casos de prisiones que no siempre son controlados por los servicios de salud. Esto explica que pocos países hayan alcanzado la meta de la OMS de curar más del 85% de los casos diagnosticados.^{3,108}

La TB resistente a fármacos es un importante problema mundial, con clara tendencia a aumentar sobre todo en países en vías de desarrollo, en los cuales la disponibilidad de medicamentos y los programas de la salud pública, cuando existen, no llegan a toda la población.^{24,25,78}

Las mutaciones²⁵ se producen a consecuencia del hombre con un tratamiento incompleto, a la monoterapia, la ingestión errática de las drogas, omisión de uno o más de los agentes prescritos y a la pobre absorción de los medicamentos.⁷⁵ También se deben al abandono, al alcoholismo y los pacientes con problemas sociales.^{23,24}

Los nuevos desafíos consisten en los tratamientos de la coinfección TB/VIH, la multidrogo resistencia (TB-MDR) (a isoniacida y rifampicina); la Tuberculosis Extensamente-Drogo-Resistente (TB-XDR) resistente a los fármacos

antituberculosos de segunda línea y la Tuberculosis Totalmente Resistente (TB-XXDR) a todos los fármacos del tratamiento.¹⁰⁸

1.6. Programa de control y prevención

El departamento “Stop TB de la OMS” identificó que los programas de control de la TB habían evitado fallecidos, pero quedan pendientes los efectos en la transmisión de la enfermedad y su incidencia.⁹ Y afirman que para reducir la mortalidad se requieren intervenciones en salud¹¹⁷ y mejorar los programas de control.

Diferentes acciones se ejecutan para reducir los casos de tuberculosis en Estados Unidos; como Cegielski JP con el tratamiento en la TB latente¹¹⁹ y Mitruka K,¹²⁰ determinó los problemas en el adulto mayor. En La Unión Europea se identificaron las causas del fracaso del tratamiento, los casos deambulantes y los pacientes con coinfección TB/VIH¹²¹ y en Suecia, se realizan acciones especiales en pacientes de 50 años y más.¹²²

En Cuba un programa de control de la TB, se inicia en el 1901, con la construcción de dispensarios y sanatorios en cada provincia, pero el gobierno continuó con la pobre organización del servicio de salud. Por tanto, el fortalecimiento del Programa Nacional de Control de la TB (PNCT) se inicia en el 1963²⁶ y ha transitado por varias etapas:

- El tratamiento dispensarial con ingreso sanatorial, La implantación del tratamiento ambulatorio controlado en 1971; de la Estrategia DOTS-TAES (aplicada en Cuba como pionera en 1971),

- La adopción en 1982 del esquema acortado multidroga (9 meses) con el uso de la rifampicina en la primera fase,
- En 1987 la incorporación de la rifampicina en ambas fases y la reducción a 7 meses de tratamiento,²⁷
- La quinta etapa se inicia en el año 1994 cuando se realizaron cambios en la notificación de casos de tuberculosis²⁸ donde se incluyeron los casos que presentaban dos exámenes directos de esputo negativo con signos radiológicos compatibles de tuberculosis pulmonar activa y ausencia de respuesta a una semana de tratamiento con un antibiótico de amplio espectro o con signos radiológicos compatibles con una tuberculosis pulmonar activa diseminada (intersticial o miliar). Y En 1997 comenzó la evaluación e introducción del fortalecimiento de las acciones específicas, para reducir la fuente de infección en los contactos de casos de TB pulmonar (TBP) con baciloscopia positiva -control de foco-; para detener y revertir el incremento de la incidencia,²⁷
- El año 2009 sexta etapa, para avanzar en un mejor control de la tuberculosis, en correspondencia con las metas de la Alianza Alto a la Tuberculosis, el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, dio inicio al proyecto del Fondo Mundial "Fortalecimiento del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis" con acciones dirigidas a fortalecer la red diagnóstica, la capacitación del personal de salud, la localización de casos en grupos de riesgo y elevar la percepción de riesgo en la población,²⁹
- Y la reorientación del nuevo PNCT, con estrategias diferenciadas acorde a las características epidemiológicas de cada territorio, de acuerdo con el

control de la coinfección TB/VIH y el fortalecimiento de la vigilancia de la resistencia al tratamiento para lograr la eliminación de la enfermedad como problema de salud.³²

Aunque algunos autores reflejan un buen funcionamiento del programa de control de la TB en Cuba,¹²³⁻¹²⁵ aún existe desconocimiento del programa de control de la tuberculosis entre el personal médico y de enfermería.¹²⁶⁻¹²⁹ Lo que requiere una atención específica en los profesionales de la atención primaria de salud; no obstante, conviene insistir en la responsabilidad individual y en la participación de los actores sociales.^{130,131}

La vacuna y la quimioprofilaxis conforman la prevención de la enfermedad. La OMS recomendó la inmunización de todos los neonatos con la vacuna de Calmette-Guerin (BCG), cepa atenuada del Mycobacterium bovis. Esta vacuna proporciona protección solo contra la enfermedad diseminada.²⁷

En Cuba se aplica la vacuna BCG a todo niño al nacer^{27,30} con una cobertura de vacunación en la población menor de un año de más del 99% del 2000-2014.⁵⁸

Investigaciones recientes se dedican a la búsqueda de una vacuna antituberculosa más efectiva que la BCG, que sea capaz no sólo de prevenir la infección tuberculosa (pre-exposición), sino también de reforzar la inmunidad de los ya infectados y aún de los enfermos (pos-exposición).¹⁰⁸ Lo que explica el interés de la comunidad científica internacional, por realizar ensayos clínicos con candidatos vacunales.^{12,89}

La quimioprofilaxis en Cuba³⁰ con isoniacida se indica en el estudio del control de foco y se aplica a contactos de casos de TBp BAAR+ con prueba de

tuberculina positiva (infección tuberculosa latente) o negativa, a los pacientes seropositivos al VIH, al personal de la salud y de centros de internamiento prolongado. Esta siempre será controlada por el personal de salud.^{27,30}

Consideraciones finales:

La tuberculosis está condicionada por factores de riesgo y determinantes sociales; sin embargo, para continuar la reducción de la mortalidad se debe disminuir la incidencia y la letalidad.

La letalidad depende del apoyo del estado al programa de control, al diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad en los servicios de salud, unido a las características de los individuos, factores sociales y culturales. El propósito es identificar los problemas en cada contexto para diseñar acciones específicas.

II. CAPÍTULO: DISEÑO METODOLÓGICO

CAPÍTULO II: DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

2.1. Diseño general del estudio

Para la confección de la Tesis se realizaron tres investigaciones desde enero de 2000 hasta diciembre de 2016. En ese período se ejecutó un proyecto institucional “La variabilidad de la TB en La Habana” y dos proyectos ramales del Ministerio de Salud Pública “La tuberculosis oculta como indicador valioso en el período de la eliminación de la tuberculosis en Cuba” en colaboración con el grupo de vigilancia del Instituto de Medicina Tropical (IPK). Y la “Estrategia para la eliminación de la tuberculosis en Cuba”, proyecto del IPK con la colaboración internacional del Instituto de Medicina Tropical de Amberes, Bélgica; donde la autora desarrolló la tarea vinculada con el estudio de la letalidad “La letalidad por TB en La Habana”.¹³²⁻¹³⁴ Además, para obtener la información se dirigieron cinco investigaciones que culminaron en las defensas satisfactorias de tesis de maestría.

2.2. Metodología general de la investigación

Las tres investigaciones fueron observacionales (Figura 2). Por no encontrar en la literatura estudios disponibles de la letalidad en la provincia, fue necesario realizar un estudio ecológico descriptivo entre 2000 y 2015 para describir la enfermedad con el pronóstico de los casos 2016-2018 y dos estudios analíticos. El estudio transversal permitió estimar la letalidad por tuberculosis pulmonar asociada a algunas características individuales y del tratamiento antituberculoso. También, se analizó la asociación de algunos factores con la enfermedad y se planteó el estudio de casos y controles donde se determinaron los factores predictores de la letalidad.

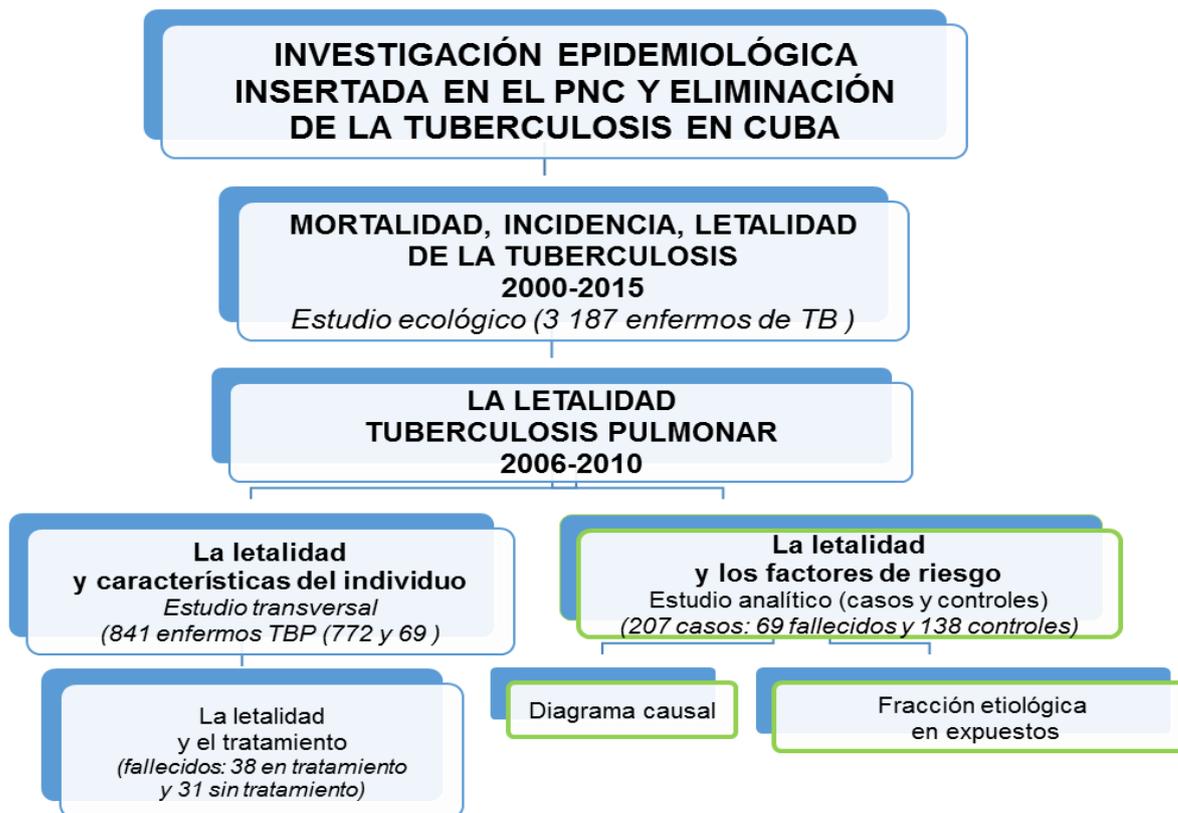


Figura 2. Metodología general del estudio.

Para cumplimentar el objetivo 1.

Se realizó una investigación ecológica de tipo descriptivo del 2000 al 2015, para valorar el comportamiento de la mortalidad, la incidencia y la letalidad de la Tuberculosis en la provincia La Habana.

Para cumplimentar el objetivo 2.

Se efectuó una investigación transversal que permitió estimar la letalidad de la tuberculosis pulmonar, su asociación con algunas características individuales y su relación con el tratamiento antituberculoso.

Para cumplimentar el objetivo 3.

Se ejecutó un estudio de casos y controles para identificar los factores de riesgo que influyen en la letalidad de la tuberculosis pulmonar.

2.3. Metodología para la gestión del trabajo de terreno:

- Para realizar el estudio se solicitó autorización a la Dirección Provincial de Salud y de cada institución visitada.
 - Los encuestadores fueron 9 médicos especialistas, de ellos 5 realizaron su tesis de maestría. El personal de supervisión y revisión de la información estuvo integrado por la autora de la investigación con un médico especialista en higiene y epidemiología.
 - La autora entrenó a los encuestadores y al supervisor en el llenado del formulario y cómo proceder en las entrevistas de médicos, enfermos y familiares.
 - Las historias clínicas fueron revisadas en las instituciones de salud (Hospitales y consultorios médicos de las Áreas de Salud) y cuando fue necesario completar los datos se entrevistó a uno o varios familiares.
 - A cada familiar o enfermo entrevistado se le explicó el formulario, el propósito de la investigación y se le solicitó su consentimiento.
 - Los enfermos seleccionados como controles fueron reentrevistados y los datos se compararon con la encuesta epidemiológica.
 - El control de calidad se cumplió en el 10% de las encuestas realizadas, seleccionadas al azar.
 - Se garantizó la confidencialidad en el uso de la información.
 - Los formularios fueron revisados y codificadas las variables.

2.4. Descripción y operacionalización de las variables

Para dar salida a los objetivos se estudiaron las variables siguientes:

Variable	Descripción y Operacionalización
CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES	
Características Sociodemográficas	
Sexo	Según sexo biológico: Masculino, Femenino.
Edad	Según años cumplidos.
Color de la piel	Según color de la piel: Blanco, Negra, Mestiza y Amarilla.
Ocupación	Según datos de la historia clínica o familiares: Trabajador Estudiante, Jubilados, Ama de Casa y Desocupados.
Escolaridad	Aprobada: Según la historia clínica, familiares y enfermos. Primaria Secundaria, Preuniversitaria, Universitaria, Ninguna aprobada.
Vive solo	Si: Que vive solo. No: Que vive con una o más personas.
Índice de hacinamiento	Número de personas entre las habitaciones para dormir: 1 y 2: Normal, 3 o más: Hacinamiento.
Lugar donde habitaba antes del diagnóstico	Vivienda, Hogar de ancianos, Hogar de impedidos, Prisiones, No procede
Caso social ¹³⁵	Son las personas miembros de núcleos familiares que reciben protección a través de prestaciones económicas, especies y/o servicios, porque sus necesidades esenciales no estén aseguradas o que, por sus condiciones de vida o salud, requieren de la misma. Sí o No
Deambulante	Persona que al menos aparentemente no tienen un techo propio, o el de un familiar obligado donde pernoctar. Sí o No
Recluso	Persona en prisión estatal Sí o No
Exrecluso	Persona en libertad hasta dos años después de un internamiento estatal. Sí o No
Antecedentes Patológicos Personales	
Alcoholismo	Como un trastorno conductual crónico con repetidas ingestas de alcohol, excesivas respecto a las normas dietéticas y sociales de la comunidad, y que acaban interfiriendo en la salud o en las funciones económicas y sociales del bebedor. Sí o No
Tabaquismo	Paciente que fuma cigarrillos o tabaco. Sí, No (Nunca), Exfumador
Insuficiencia Renal Crónica	Paciente con diagnóstico médico de insuficiencia renal crónica. Sí o No
Trastornos Psiquiátricos	Antecedentes de diagnóstico de la enfermedad mental. Sí o No
Contacto TB	Paciente que ha tenido relación cercana con un enfermo de TB. Sí o No
Uso prolongado de esteroides	Paciente con tratamiento prolongado de esteroides médico o no. Sí o No
Comorbilidad: Enfermedad concomitante con la enfermedad tuberculosa.	
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	Abarca un grupo de procesos, bronquitis crónica, bronquiectasia, asma y enfisema, con disnea acompañada de obstrucción recidivante o crónica al paso del aire. Sí o No

Diabetes Mellitus	Un trastorno del metabolismo endocrino, aumento de la glucemia. Sí o No
Cáncer	Diagnóstico citológico positivo de la enfermedad. Sí o No
Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH)	Paciente con análisis de VIH positivo. Sí o No
Otras	Mencionar las enfermedades
Características del enfermo	
Caso nuevo	Paciente que nunca recibió tratamiento TB o por menos de 4 semanas y nunca se ha notificado. Además clasificar según resultado de la baciloscopia: BAAR +, BAAR- o Extrapulmonar.
Retratamiento	-Abandono (Tratamiento post a interrupción): Paciente que interrumpe el tratamiento por dos meses y más -Fracaso: Terapéutico: Enfermo con examen directo positivo desde el diagnóstico y/o al cuarto mes del tratamiento o más. -Recaída: Paciente declarado curado después de un ciclo de tratamiento completo presenta examen directo y/o cultivo positivo. Paciente que después de curado con ciclo completo de tratamiento presenta TB activa y bacteriología negativa. Paciente que padeció la enfermedad y fue declarado curado, fallece y en la autopsia presenta TB activa como causa básica o no de la muerte.
Caso de Tuberculosis	Pulmonar: paciente con lesión tuberculosa en el parénquima pulmonar. Extrapulmonar: paciente con lesiones extrapulmonares
Características de la atención médica	
Diagnóstico de tuberculosis	Según al momento del diagnóstico. Vivo o Fallecido
Forma de diagnóstico de TB	Forma en que se diagnosticó la tuberculosis del paciente o fallecido: Baciloscopia directa, Cultivo, Biopsia, Autopsia o Clínico-Radiológica.
Definición del caso fallecido	De tuberculosis: Cuando la TB es causa básica de la muerte. TB causa asociada: Cuando la TB no es la causa básica de la muerte.
Lugar del fallecimiento	Hospitalario o Extrahospitalario
Lugar de la primera consulta	Hospital Clínico-Quirúrgico, Hospital Especializado, Policlínico Hogar de ancianos, Hospital de reclusos
Lugar del diagnóstico de la enfermedad	Lugar donde se realiza el diagnóstico de la enfermedad: Hospital Clínico-Quirúrgico, Hospital Especializado, Policlínico u Hospital de Recluso.
Recibió tratamiento anti tuberculoso	Si comenzó el tratamiento antituberculoso como le orientaron. En caso negativo describir las causas: Sí o No (requiere explicación)
Adherencia al tratamiento	Buena: dosis-duración y frecuencia del tratamiento según el programa. Baja: Interrupción en la ingestión de las dosis del tratamiento menos de 2 meses. (identificar las causas)
Error diagnóstico	Diagnóstico de enfermedades respiratorias anteriores al diagnóstico de TB (hasta 6 meses antes de la enfermedad). (En caso positivo, señalar centro de salud, tiempo ingresado y tratamiento)
Tratamiento de enfermedades concomitantes	Especifique si son enfermedades respiratorias: diagnóstico, tiempo de tratamiento, antibióticos
Estadía hospitalaria	Tiempo desde que el paciente ingresa hasta que egresa vivo o fallecido. En días.
Intervalo de tiempo	Diferencia entre los primeros síntomas y la primera consulta, entre la primera consulta y el diagnóstico de la enfermedad y entre el tratamiento y fallecimiento o terminación del tratamiento.

Efectos secundarios del medicamento	Los síntomas relacionados con la ingestión de los medicamentos del tratamiento anti TB. Sí o No (señalar medicamento, centro de salud y tratamiento)
Interacciones del medicamento	Los síntomas relacionados por la interacción entre retrovirales y rifampicina. Sí o No. (señalar medicamento, centro de salud y tratamiento)
Resistencia a las drogas	Resistencia confirmada por el laboratorio de microbiología.
Resultado del tratamiento	-Curado: Paciente con baciloscopia inicial positiva que completa el tratamiento y tiene 3 baciloscopias negativas y una al final del tratamiento. -Tratamiento completo: Paciente que ha terminado el tratamiento y se dispone de resultados de baciloscopias negativas. -Fracaso terapéutico: Después de terminar tratamiento continúa con bacteriología positiva.

2.5. Obtención y análisis de la información

La información de los casos diagnosticados de TB del 2000 al 2015 se obtuvo de los registros de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y de los certificados de defunción de la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del Ministerio de Salud Pública, procesados de acuerdo a lo establecido en la Novena Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-9; TB:015-018)¹³⁶ que se aplicó en el período 1990-2000 y la Décima Revisión (CIE-10; TB:A15-A19)¹³⁷ se empleó entre 2001 y 2015.

También se obtuvo información del Departamento de Estadísticas de la Dirección Provincial de Salud y del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Igualmente, se obtuvieron las proyecciones de la población cubana del Comité Estatal de Estadísticas de cada año para el cálculo de las tasas y del censo del 2002.¹³⁸

Para esta investigación se empleó la definición de caso de TB,²⁷ cuando fuera confirmado el complejo *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra clínica (cultivo o un método molecular) o por examen de microscopia directa y/o

clínico-radiológica. El fallecido de tuberculosis cuando fuese “fallecido por cualquier causa en el transcurso del tratamiento; paciente que padeció la enfermedad, fue declarado curado, posteriormente fallece y en la autopsia presenta TB activa; y paciente que en la autopsia se evidencia una TB activa.

Los fallecidos de tuberculosis se clasificaron²⁷ “De TB”, cuando la TB fuera la causa básica de la muerte en el certificado médico de defunción y “TB como causa asociada”, cuando la TB aparecía como acompañante (contribuyente) de otra causa básica en el certificado médico de defunción. Además, fallecidos de tuberculosis pulmonar “De TBP” cuando la TBP fuera la causa básica de la muerte en el certificado médico de defunción y “TBP como causa asociada”, cuando la TBP aparecía como acompañante (contribuyente) de otra causa básica en el certificado médico de defunción.

Para identificar la literatura relacionada con el tema, se realizó el estudio bibliométrico internacional en la Base de Datos Pubmed- MEDLINE, con la sintaxis de búsqueda: “Tuberculosis, Pulmonary”[Mesh] AND Tuberculosis[TI] AND “tuberculosis/mortality”[MAJR] AND “tuberculosis/ epidemiology” [MAJR] AND “tuberculosis/fatal”[MAJR] AND (“2006/12/16 “[PDat] : 2016/12/12”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms]); se recuperaron 120 artículos, 113 en revistas, de ellos 103 a texto completo, solo se pudo acceder a 74 artículos para un 61,67 % del total. De estos 2 revisiones sistemáticas y 1 meta-análisis.

Además, con igual sintaxis en Scielo Regional 2004-2016 reportó 18 artículos. Y en Scielo Cuba se recuperaron 16 artículos. Se descartaron los estudios de caso, quedando tan solo 12 artículos. En general se recuperaron 104 artículos, de estos, los relacionados con la letalidad fueron de otros países.

2.5.1. Para el objetivo 1.

La información se obtuvo de los casos nuevos, de retratamientos, de fallecidos por edades y por municipios notificados anualmente y las poblaciones medias anuales de la provincia. De igual forma el resultado del tratamiento anual de las cohortes de casos nuevos con baciloscopia positiva (BK+) y retratamientos.

Las tasas de mortalidad bruta fueron ajustadas por edad por el método directo según el censo del 2002,¹³⁸ para comparar con los datos del país. La tasa de mortalidad prematura, se obtuvo mediante los AVPP; para ello se utilizó la esperanza de vida por cada grupo de edad quinquenal y la tasa se calculó dividiendo el número de años de vida perdidos entre la población anual con edad límite inferior (1 año) y superior (74 años) multiplicando luego por 1 000 habitantes.

Un caso particular de la mortalidad prematura proporcional,¹³⁹ son las pérdidas biosociales que se calcularon, mediante el porcentaje que representaron las muertes de 20 a 59 años por cada año, una subpoblación que participa activamente en las esferas económica y social del país.

La Razón Estandarizada de Mortalidad (REM),¹³⁹ es un indicador de mortalidad proporcional que demuestra un exceso de mortalidad, por el método indirecto de tipificación de tasas con un nivel de significación de $\alpha < 0.05$ para crear un intervalo de confianza del 95%. Para lo cual se compararon La Habana y el país, dividiendo el número de muertes observadas entre las esperadas en ese mismo territorio, si tuviese los niveles de mortalidad de la población de referencia.

De la cohorte de tratamiento de los casos nuevos con baciloscopia positiva (BK+) se obtuvo el resultado según éxito del tratamiento, sumando por quinquenios (2001-2005,2006-2010,2011-2015) los fallecidos de TB (causa básica) y la TB como causa asociada, la pérdida del seguimiento y el fracaso. Las tasas de los grupos de edad según status VIH se obtuvieron con el acumulado de los casos/ la población ambos por grupos de edad para la incidencia y el acumulado de los fallecidos/ los enfermos para la letalidad en el período de estudio.

Para el análisis de las variaciones de la enfermedad en el tiempo, se estimó la reducción (si el resultado fue con signo negativo) o el incremento (si el resultado fue con signo positivo) de la variación total y el promedio anual del período de la incidencia y la letalidad por municipios y provincial, se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Variación total: } VT = \frac{\text{Tasa Final del período} - \text{Tasa inicial}}{\text{Tasa Inicial}} \times 100$$

$$\text{Promedio anual: } PA = VT / \text{Número de años de estudio} - 1$$

Para ello, se promediaron los casos notificados del 2000 y 2001 y del 2014 con 2015; con el promedio poblacional de ambos años respectivamente.

La tasa de incidencia media se estimó para cada municipio y por grupos de edad quinquenales según status VIH, con la suma de los casos acumulados por años/la suma de la población para el período, por 100 000 habitantes. Para la tasa de letalidad media para cada municipio y por grupos de edad quinquenales según status VIH, se calculó con el acumulado de los fallecidos/la suma de los enfermos para el período; se expresó por 100 enfermos. Con los

resultados se realizó el análisis temporo-espacial de la estratificación del riesgo de morir por municipios. Y se emplearon colores para su diferenciación.

El modelo de pronóstico¹⁴⁰ que se empleó para los años 2016-2018 fue el método del alisamiento exponencial con dos parámetros, aplicando la fórmula

correspondiente: $\hat{Y}_{t+k} = \alpha \sum_{k=0}^{t-1} (1 - \alpha)^k Y_{t-k} + \beta \sum_{k=0}^{t-1} (1 - \beta)^k Y_{t-k}$ Dónde: \hat{Y}_t

\hat{Y}_t =Observación anual estimada, α = Constante de suavizamiento, β = constante para la tendencia, Y_t =observación actual, Y_{t-k} = Observación retardada, k =retardo (un año) y t = momento (año donde comienza el análisis).

Los suavizamientos o alisamientos exponenciales diseñados para obtener pronósticos en series temporales, no se basan en el cumplimiento de supuesto alguno y no pretenden hacer una caracterización formal de la serie de tiempo, sino dar elementos para un pronóstico rápido y efectivo basado en el análisis integrado de los componentes de la misma; con estos métodos se suavizan las fluctuaciones locales y se puede apreciar la tendencia y/o la estacionalidad de la serie. Por estos motivos se eligieron estos métodos para obtener los pronósticos en el marco de este estudio.

2.5.2. Para el objetivo 2.

Los 121 fallecidos de tuberculosis pulmonar reportados en este período del 2006 al 2010 fueron estudiados y se clasificaron según el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en Cuba.²⁷

Para identificar las particularidades del diagnóstico y el tratamiento en el análisis epidemiológico de los fallecidos, se añadieron otros criterios que se analizaron con los expertos del PNCT.

- paciente que fallece con diagnóstico clínico-radiológico de TB sin tratamiento
- paciente que fallece con diagnóstico clínico-radiológico de TB sin tratamiento y posteriormente llega el diagnóstico bacteriológico
- paciente que fallece con diagnóstico de TB y sin tratamiento

Además, los enfermos vivos y fallecidos se agruparon en categorías, según status del VIH: TB/VIH- y la coinfección TB/VIH (B:20.0 resultante de TB-pacientes que se incluyen dentro de los fallecidos por SIDA) según la clasificación internacional de enfermedades (CIE.9 y CIE-10).^{137,138}

Igualmente, se revisaron las historias clínicas y epidemiológicas con los modelos de registro de tratamiento antituberculoso de todos los enfermos, fallecidos o no de TBP. Cuando fue necesario se entrevistaron a los médicos de asistencia de atención primaria y secundaria, como a los familiares de los fallecidos. Además, los enfermos no fallecidos de TBP fueron reentrevistados y aportaron datos de interés.

Para reducir los errores de la información obtenida se realizó la triangulación con los resultados de los certificados de defunción, de las historias clínicas y epidemiológicas, de los resultados de las autopsias, de las bases de datos del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) (Modelo 84-01), del libro de registro de casos (Modelo 81-53) y del control de la tarjeta de tratamiento de los casos de TB notificados (Modelo 81-50-1).²⁷ Se tuvo en cuenta además la información de los médicos, familiares y los enfermos.

Con la bibliografía revisada, los informes técnicos y los criterios de especialistas, se seleccionaron las variables con las que se confeccionó una

encuesta con preguntas cerradas y abiertas (Anexo 1) (Anexo 2). Este instrumento no ha sido validado de forma exhaustiva, pero tiene el criterio de expertos (Validez de contenido) y es aplicado por médicos que fueron entrenados para ello.

La letalidad de la TB, se investigó con la cohorte de los enfermos de TBP del 2006 al 2010, se elaboraron las tasas por año. También, se identificaron las causas de muerte de la TB asociada a otras enfermedades según status del VIH. El análisis de las características individuales se realizó con Ji cuadrado y Fisher con intervalos de confianza del 95% de confiabilidad. Para el cálculo de estos, se empleó el EPIDAT versión 3.

El tratamiento antituberculoso se relacionó con la letalidad, describiendo el diagnóstico y la ocupación. Asimismo, se refieren algunos factores de la atención médica, que se expresaron en porcentos. Para el análisis de los intervalos de los tiempos de interés, se obtuvo la mediana de los intervalos de los tiempos de los fallecidos por tuberculosis pulmonar y se consideró el lapso entre el 25 y el 75 percentil.

2.5.3. Para el objetivo 3.

Por cada fallecido se seleccionaron dos controles según sexo y edad (± 2 años) para mejorar la eficiencia del estudio.¹⁴¹ Los controles fueron enumerados y elegidos con una tabla de números aleatorios, considerando la primera línea y las cifras de la primera columna. La selección se constituyó por los números sin tener en cuenta los 0, las repeticiones y los números superiores. Además, se completó la encuesta para cada fallecido y los controles, después se transcribió la información a una base de datos en Excel.

Para conocer la influencia de los factores de riesgo individuales y de la atención médica sobre la letalidad de la tuberculosis pulmonar, se realizó el análisis univariado cotejando cada factor con el desenlace (fallecido). Para cada análisis se estimó la prueba de homogeneidad X^2 (Ji cuadrado) con un nivel de significación de $\alpha=0,05$ para crear un intervalo de confianza del 95%.

Los análisis multivariados basados en modelos de regresión permitieron determinar los factores de riesgo predictores de la letalidad en la TBP. Se puso a prueba la pertinencia de un modelo estructural, comprobado mediante los coeficientes de regresión. Se comprobó la bondad del ajuste de los modelos a través del estadígrafo Ji Cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Si la probabilidad asociada al estadígrafo de prueba era mayor de 0.05, se consideró que los modelos ajustaban a los datos. Posteriormente, se obtuvo la fracción etiológica del riesgo en expuestos para sugerir la orientación de las acciones en la reducción de la letalidad en la provincia.

2.6. Procesamiento de la información

Con la información obtenida se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, USA) versión 15 para Windows y el EPIDAT 3.1. Y para el análisis temporo-espacial se empleó el MAPINFO. Las tablas se confeccionaron mediante el programa Microsoft Excel versión 10. Además, la obtención de los pronósticos cuantitativos se realizó con el paquete estadístico Econometric versión 4.0. Las respuestas de las preguntas abiertas se codificaron según los patrones generales (respuestas similares o comunes). Los resultados se expusieron en tablas y gráficos.

2.7. Aspectos éticos

Los proyectos fueron aprobados en el Consejo Científico y el Comité de ética de la investigación de la Facultad de Ciencias Médicas Finlay-Albarrán, perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana y del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”. El Proyecto de Letalidad fue una tarea que desarrolló la autora dentro del Proyecto de Eliminación de la Tuberculosis en Cuba, aprobado por el Programa Ramal de Enfermedades Trasmisibles del Ministerio de Salud Pública.

En el estudio se solicitó autorización a las autoridades de salud de la provincia; a los familiares de los fallecidos y a los pacientes seleccionados como controles del estudio analítico con el consentimiento informado verbal y por escrito (Anexo 3). Igualmente, se les explicó la importancia del estudio para la eliminación de la enfermedad en la ciudad y la confiabilidad de la información.

2.8 Limitaciones del estudio

Aunque el índice de autopsias en La Habana presenta cifras elevadas^{40,41} el bacilo de la tuberculosis se demostró en el 58% (11/19) de los casos diagnosticados por autopsias. Las dificultades estuvieron relacionadas con el déficit de los recursos materiales en los servicios de anatomía patológica.

No se evaluó el estado nutricional de los casos, en el estudio, ya que en las historias clínicas de los pacientes y de los fallecidos no se refleja el peso y la talla, para obtener el índice de masa corporal.

III. CAPÍTULO: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1. MORTALIDAD, INCIDENCIA Y LETALIDAD DE LA TUBERCULOSIS

3.1.1. Descripción del estudio

El estudio ecológico de tipo descriptivo de la enfermedad tuberculosa se realizó del 2000 al 2015. Las tasas de la mortalidad bruta de la TB se estimaron según VIH- y se calcularon las tasas de los AVPP (Años de vida potencialmente perdidos) anuales. La incidencia y la letalidad (fallecidos de tuberculosis como causa básica en casos nuevos) se estimaron según status VIH y grupos de edad, en la TB, en la TBP, según las baciloscopias positivas (BAAR+), por municipios y se elaboraron los pronósticos. También, se obtuvieron el éxito del tratamiento anual en los enfermos con baciloscopia positiva y la letalidad en los retratamientos.

3.1.2. Resultados:

3.1.2.1. Mortalidad

En La Habana, los años de mayor tasa de mortalidad bruta de tuberculosis fue en los TB/VIH negativo, principalmente en los años 2002-2003 y 2007-2008 con tasas de 0,8 y 0,6 x 100 000 habitantes respectivamente. Además, los reportes del 2010 al 2012 fueron tasas de 0,5 x 100 000 habitantes. Las muertes por tuberculosis de los pacientes TB/VIH negativo alcanzaron los Objetivos del Milenio desde el 2010 (Figura 3).

Los fallecidos con la coinfección TB/VIH (que se notifican como SIDA) se incrementaron en el 2007 y del 2009 al 2012 con tasas entre 0,2 a 0,3 por 100 000 habitantes (Figura 3).

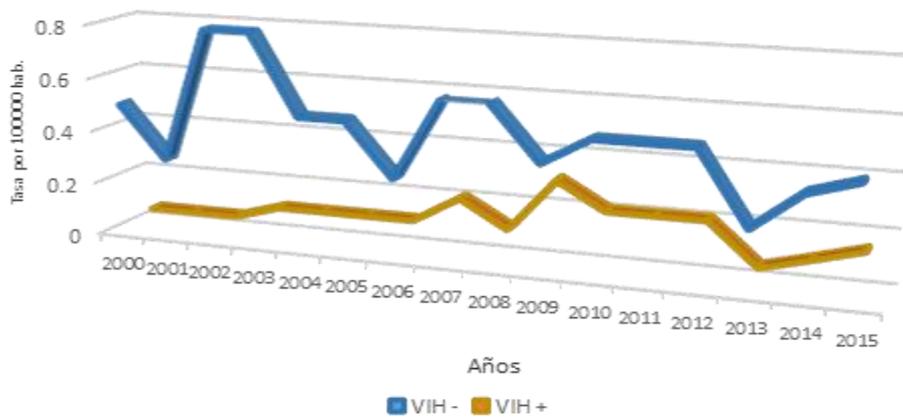


Figura 3. Mortalidad bruta anual de tuberculosis según estatus del virus de inmunodeficiencia humana por años. La Habana. 2000-2015.

Los fallecidos VIH+ se notifican por SIDA según la clasificación internacional de enfermedades.

La mortalidad prematura, reconocida como evitable o reducible fue de 0.1 por 1 000 habitantes. Los años de vida potencialmente perdidos, demostraron que se perdieron más de 9 años de vida por fallecido; con pérdidas biosociales (de 20 a 59 años) de más del 70% después del 2009-2015.

Durante los 16 años de estudio hubo un exceso de mortalidad en La Habana, un mayor riesgo de morir comparándola con el país. Los años que se destacaron fueron 2002, 2003, 2008 y 2011. (Tabla 2).

Tabla 2. Años de vida potencialmente perdidos, pérdidas biosociales y exceso de mortalidad. La Habana. 2000-2015.

Años	Mortalidad prematura	Pérdidas biosociales		Exceso de mortalidad	
	Tasa*	Años perdidos	%	REM	(95%IC)
2000	0,1	88	81	3,094	(3,090;3,098)
2001	0,0	-	-	1,663	(1,661;1,665)
2002	0,1	163	71	4,017	(4,012;4,023)
2003	0,1	133	58	4,112	(4,107;4,117)
2004	0,0	23	45	2,284	(2,281;2,287)
2005	0,1	83	69	3,039	(3,035;3,043)
2006	0,0	73	73	1,507	(1,505;1,509)
2007	0,1	92	67	2,600	(2,597;2,603)
2008	0,1	115	58	3,170	(3,166;3,174)
2009	0,1	115	96	1,768	(1,765;1,770)
2010	0,1	95	73	2,500	(2,497;2,503)
2011	0,1	163	81	3,250	(3,246;3,254)
2012	0,1	130	80	2,500	(2,497;2,503)
2013	0,1	148	100	1,289	(1,288;1,291)
2014	0,1	105	81	2,500	(2,497;2,503)
2015	0,1	175	96	2,500	(2,497;2,503)

Fuente: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP.

*Tasa por 1 000 habitantes.

3.1.2.2. Incidencia

En La Habana, la tasa de incidencia (TI) de la TB descendió hasta llegar a 8,8 por 100 000 habitantes en 2015, aunque existieron cifras más bajas (7,6 o menos) en el 2004, 2007, 2011 y 2012. En los pacientes con TB/VIH- la incidencia fue superior, oscilando en los últimos 8 años entre 6 y 8 x 100 000 hab (Figura 4).

La TI de la coinfección TB/VIH, representó el 12% de la incidencia total. Desde el 2006 se incrementó este indicador excepto en los años 2007, 2009 y 2013 con menos de 1 x 100 000 habitantes (Figura 4).

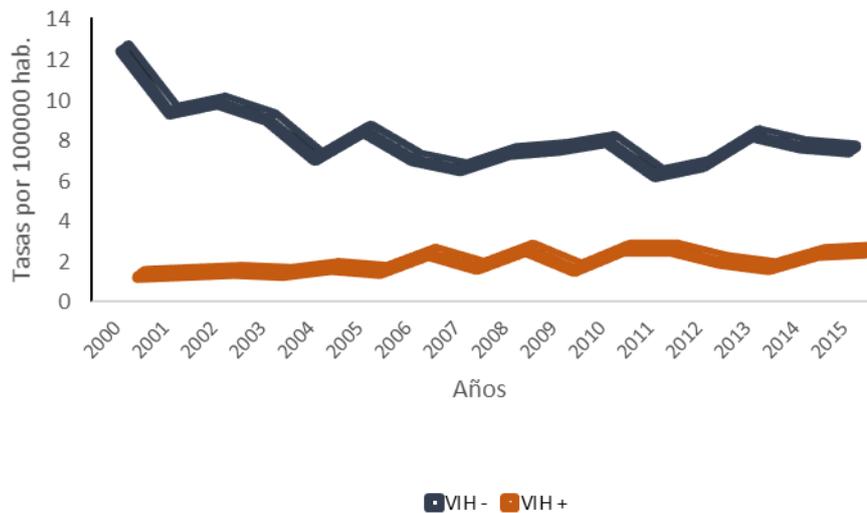


Figura 4. Incidencia de la tuberculosis según status del virus de inmunodeficiencia humana por años. La Habana. 2000-2015.

En los pacientes TB/VIH negativo, el riesgo de enfermar se incrementa con la edad. Los menores de 20 años notificaron menos casos y se destacan los grupos de 50 a 74 años de edad, con tasas desde 10,0 a 13,5 x 100 000 hab.

En los mayores de 75 años de edad decreció la tasa. En la coinfección TB/VIH, la incidencia se produce fundamentalmente de 25 a 44 años de edad, decreciendo las tasas de 2,6 a 2,0 x 100 000 hab. No se reportaron casos en menores de 15 años (Tabla 3).

Tabla 3. Tasas de incidencia media de tuberculosis según estatus del virus de inmunodeficiencia humana por grupos de edad. La Habana. 2000-2015.

Grupos de edad	TB VIH-		Coinfección TB/VIH	
	Enfermos	Tasa*	Enfermos	Tasa*
0 a 14	84	1,5	-	-
15 a 19	69	3,1	2	0,1
20 a 24	139	6,3	25	1,1
25 a 29	182	8,1	59	2,6
30 a 34	225	8,8	59	2,3
35 a 39	250	8,3	65	2,2
40 a 44	257	8,5	60	2,0
45 a 49	221	8,1	32	1,2
50 a 54	249	11,2	24	1,1
55 a 59	205	10,0	18	0,9
60 a 64	225	12,5	8	0,4
65 a 69	183	12,0	3	0,2
70 a 74	164	13,5	1	0,1
75 y más	254	7,9	1	0,0

Fuente: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP.

*Tasa: Media de Incidencia por 100 000 habitantes.

Para el período 2000-2015, la variación total de la TI en TB de la provincia mostró una reducción de un 20% y la reducción anual fue baja, de un 1%. Los municipios que en el período tuvieron una menor reducción de la incidencia fueron Playa 3%, Habana Vieja 1% y San Miguel del Padrón 11%. Los municipios con una mayor reducción de la TI fueron Cotorro 76%, Regla 63%, Guanabacoa 60%, Cerro 54% y Plaza de la Revolución 38% (Tabla 4).

Tabla 4. Variación total y anual de la incidencia de la tuberculosis según municipios. La Habana. 2000-2015.

Municipios	Promedio anual				Variación	
	2000-2001		2014-2015		2000-2015	
	Enfermos	Tasa*	Enfermos	Tasa*	Total (%)	Anual (%)
Playa	11	6,0	11	5,8	-3	0
Plaza	18	10,4	10	6,4	-38	-3
C Habana	29	18,5	23	16,2	-12	-1
H Vieja	21	21,7	19	21,3	-1	0
Regla	6	14,0	2	4,7	-63	-4
H Este	8	4,4	10	5,7	23	2
Guanabacoa	28	26,3	12	10,5	-60	-4
SMP	18	11,7	17	10,4	-11	-1
10 Octubre	20	8,6	22	10,4	21	1
Cerro	16	11,8	7	5,6	-54	-4
Marianao	15	10,9	15	11,1	2	0
Lisa	11	8,8	11	7,7	-17	-1
Boyeros	19	10,3	16	8,1	-22	-1
A Naranjo	15	7,6	16	7,6	0	0
Cotorro	6	8,1	2	2,0	-76	-5
Total	241	11,0	190	8,9	-20	-1

Fuente: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud *Tasa Cruda Incidencia x 100 000 habitantes.

La incidencia media de la tuberculosis fue de 8.8 por 100 000 habitantes (Figura 5). La tuberculosis pulmonar representó el 87,2%.

Por encima de la tasa de incidencia media de TB, se encontraron siete municipios; laHabana Vieja 18,6%, Centro Habana 13,3%, Guanabacoa 11,6%, San Miguel del Padrón 10,5%, Cerro 10.0%, Marianao 9,7% y 10 de Octubre 9,2% (Figura 5).

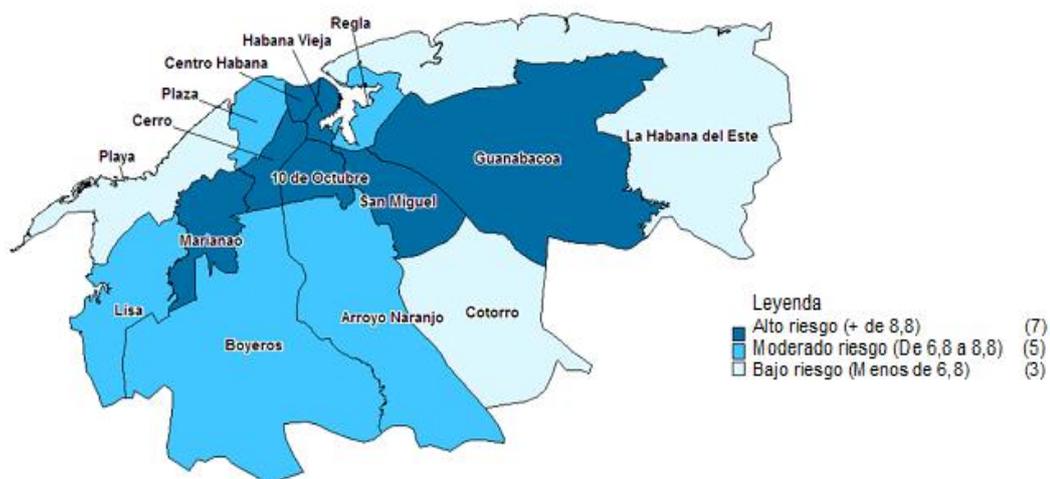


Figura 5. Incidencia media de tuberculosis según municipios. La Habana. 2000-2015. *Tasa por 100 000 habitantes.

La tasa de curación de los casos nuevos de TBP con baciloscopia positiva reveló una disminución progresiva. Los fallecidos por TBP ocurrieron del 4,4 al 5,4% del total de enfermos con baciloscopia positiva. (Tabla 5). El quinquenio 2011-2015 mostró los índices más elevados de pérdida de seguimiento y fracaso.

Tabla 5. Éxito de tratamiento de los casos nuevos de tuberculosis con baciloscopia positiva por quinquenios. La Habana. 2000-2015.

Años	2001-2005 (n=496)		2006-2010 (n=459)		2011-2015 (n=572)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Alta Curado	431	86,9	383	83,4	449	78,5
Fallecidos por TB	27	5,4	20	4,4	30	5,2
Fallecidos TB como causa asociada	22	4,4	34	7,4	40	7,0
Pérdida del seguimiento	14	2,8	18	4,0	40	7,0
Fracaso	2	0,4	4	0,9	13	2,3

Fuente: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP.

3.1.2.2.1. Pronóstico

El pronóstico de la incidencia de la TB es hacia un incremento en el trienio 2016-2018 (Figura 6 y 7). Los valores de la TI de TB/VIH- para el 2018 alcanzarán 7,8 por 100 000 habitantes y en el peor de los casos hasta 9,6. Y los pacientes con la coinfección TB/VIH se advierte pudieran llegar a 40 casos aproximadamente y en una situación desfavorable a una tasa de 2,4 por 100 000 habitantes.

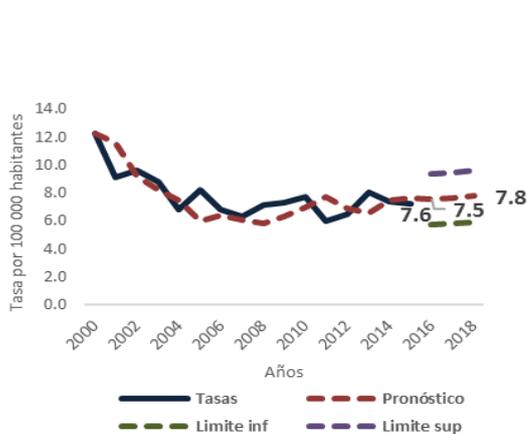


Figura 6. Pronóstico de la incidencia tuberculosis/virus de inmunodeficiencia humana negativo. La Habana. 2000-2015.

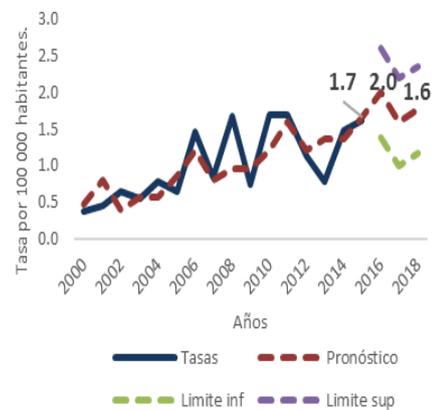


Figura 7. Pronóstico de la incidencia de la coinfección tuberculosis/virus de inmunodeficiencia humana. La Habana. 2000-2015.

3.1.2.3. Letalidad

La letalidad presentó variaciones coincidiendo los ascensos en ambos grupos en los años, 2002, 2007, 2011 y 2014. La letalidad general fue de 6% más marcada en la coinfección TB/VIH con 10,9% en el período, que se mantuvo superior a la TB/VIH- excepto en tres años. La letalidad aumentó en -a partir del 2014 en ambos grupos (Figura 8).

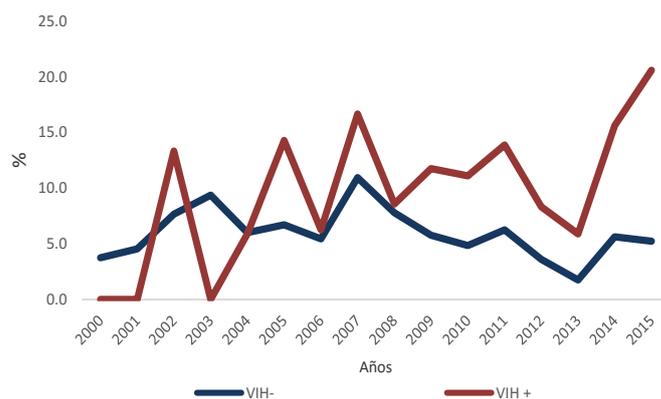


Figura 8. Letalidad de la tuberculosis por años según casos nuevos y estatus del virus de inmunodeficiencia humana. La Habana. 2000-2015.

Los retratamientos se comenzaron a notificar al sistema nacional de estadísticas en salud de Cuba en el 2006. Los años 2006, 2008 y 2010 sobresalieron por mayor número de fallecidos en relación con los enfermos con 27,3, 21,4 y 25% respectivamente (Tabla 6).

Tabla 6. Letalidad de la tuberculosis en los retratamientos por años. La Habana. 2006-2015.

Años	Enfermos	Fallecidos	Letalidad*
2006	11	3	27,3
2007	16	2	12,5
2008	14	3	21,4
2009	10	1	10,0
2010	8	2	25,0
2011	15	2	13,3
2012	18	2	11,1
2013	23	4	17,4
2014	7	-	-
2015	23	3	13,0
General	145	22	15,2

Fuente: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP. *%

La letalidad se incrementó con la edad en los TB/VIH-, a partir de los 40 años con tasas desde 4,3 a 15,7%. Disminuyendo en el grupo de 55 a 59 años (3,4%) (Tabla 7).

La letalidad en la coinfección TB/VIH fue superior en el grupo de 55 a 64 años con 27,8 y 28,6% respectivamente seguido del grupo de 35 a 49 años con tasas entre 12,3 a 18,0% (Tabla 7).

Tabla 7. Letalidad media de la tuberculosis por status del virus de inmunodeficiencia humana según grupos de edad. La Habana. 2000-2015.

Grupos de edad	VIH-			Coinfección TB/VIH		
	Enfermos	Fallecidos	Let	Enfermos	Fallecidos	Let
0 a 14	84	1	1,2	0	0	0,0
15 a 19	69	2	2,9	2	0	0,0
20 a 24	139	1	0,7	25	1	4,0
25 a 29	182	1	0,5	59	0	0,0
30 a 34	225	2	0,9	59	4	6,8
35 a 39	250	6	2,4	65	8	12,3
40 a 44	257	11	4,3	61	11	18,0
45 a 49	221	8	3,6	32	5	15,6
50 a 54	248	13	5,2	24	2	8,3
55 a 59	205	7	3,4	18	5	27,8
60 a 64	225	17	7,6	7	2	28,6
65 a 69	183	21	11,5	3	0	0,0
70 a 74	164	16	9,8	1	0	0,0
75 y más	254	40	15,7	1	1	100,0

Let: Letalidad %

En el período 2000-2015 la letalidad se incrementó en 74% y en un 5% anual.

Los mayores incrementos de la letalidad fueron en Playa y Arroyo Naranjo. La reducción fue factible en los municipios Plaza de la Revolución, Habana del Este, San Miguel del Padrón, Cerro y Marianao (Tabla 8).

Tabla 8. Variación total y anual de la letalidad de casos nuevos de tuberculosis según municipios. La Habana. 2000-2015.

Municipios	Promedio anual				Variación 2000-2015	
	Fallecidos 2000-2001		Fallecidos 2014-2015		Total %	Anual* %
	Casos	Letalidad*	Casos	Letalidad*		
Playa	1	4.5	2	13.9	207	14
Plaza	1	8.8	1	6.3	-29	-2
C Habana	2	7.1	1	7.3	3	0
H Vieja	1	6.3	1	7.7	23	2
Regla	0	16.7	1	16.7	0	0
H Este	1	18.1	1	9.1	-50	-3
Guanabacoa	0	3.1	1	7.7	0	0
SMP	1	2.2	0	0	-100	-7
10-Oct	1	2.8	1	4.5	64	4
Cerro	1	3.8	0	0	-100	-7
Marianao	1	2.9	0	0	-100	-7
Lisa	0	0.0	1	9.7	0	0
Boyeros	0	0.0	2	9.3	0	0
A Naranjo	1	6.8	3	22.5	231	15
Cotorro	0	0.0	0	0	0	0
Total	11	4.4	15	7.7	74	5

*% Fuente: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP

La letalidad general media de los casos nuevos de TB fue de 6.0%. Los municipios que notificaron cifras elevadas por encima de la media provincial de TB y TBP fueron Regla, Playa, Arroyo Naranjo, Habana del Este, San Miguel del Padrón y Boyeros con tasas desde 6,2% a 12,5% para la tuberculosis y de 7,1% a 14% para la tuberculosis pulmonar. Los municipios de menor reporte tanto para la TB como para la TBP fueron Plaza de la Revolución, Cotorro, Guanabacoa, Cerro y 10 de Octubre. (Tabla 9).

Tabla 9. Letalidad media de la tuberculosis, de la tuberculosis pulmonar y la baciloscopia positiva según municipios. La Habana. 2000-2015.

Municip	TB			TB Pulmonar				BAAR+			
	E	Fall (a)	Tasa	E	Fall (b)	Tasa	% (b/a)	E	Fall (d)	Tasa	% (d/b)
Playa	175	20	11.4	150	19	12,7	95,0	99	9	9,1	47,4
Plaza	195	5	2.6	167	5	3,0	100,0	122	2	1,6	40,0
C Habana	318	19	6.0	272	18	6,6	94,7	188	13	6,9	72,2
H Vieja	272	16	5.9	246	16	6,5	100,0	184	11	6,0	68,8
Regla	48	6	12.5	43	6	14,0	100,0	22	3	13,6	50,0
H Este	162	12	7.4	137	12	8,8	100,0	95	9	9,5	75,0
Guanab	188	8	4.3	165	7	4,2	87,5	124	3	2,4	42,9
SMP	260	18	6.9	234	17	7,3	94,4	173	11	6,4	64,7
10 Octubre	335	16	4.8	289	15	5,2	93,8	203	9	4,4	60,0
Cerro	226	10	4.4	198	10	5,1	100,0	140	7	5,0	70,0
Marianao	210	12	5.7	175	11	6,3	91,7	126	4	3,2	36,4
Lisa	161	9	5.6	140	9	6,4	100,0	100	5	5,0	55,6
Boyeros	226	14	6.2	197	14	7,1	100,0	143	4	2,8	28,6
A Naranjo	226	18	8.0	202	17	8,4	94,4	151	12	7,9	70,6
Cotorro	61	2	3.3	56	2	3,6	100,0	37	0	0,0	0,0
Total	3063	185	6.0	2671	178	6,7	96,2	1907	102	5,3	57,3

Municip: Municipios E Enfermos Tasa: Letalidad Media por 100.

Los fallecidos por TBP representaron el 96,2% del total de fallecidos por TB y más de la mitad (57,3%) correspondió a los BAAR+. La letalidad en los BAAR+ fue de 5,3%, los municipios que superan la media coinciden con los de TB y TBP. Llama la atención que el municipio Boyeros detectó el 28,6% (4/14) de BAAR+ en los fallecidos (Tabla 9).

3.1.2.3.1. Pronóstico

El pronóstico de la letalidad general con (Figura 13 y Figura 14) reflejó un incremento para el trienio 2016-2018. Los valores de la letalidad de TB/VIH- en el 2018 pudieran alcanzar una cifra de 6,8%, y llegar hasta 10,8% en el peor de los casos. En los fallecidos con la coinfección TB/VIH, el comportamiento en el peor escenario, podrá reportar una cifra de 22,3%.



Figura 9. Pronóstico de la letalidad tuberculosis/virus de inmunodeficiencia humana negativo. La Habana. 2000-2015.

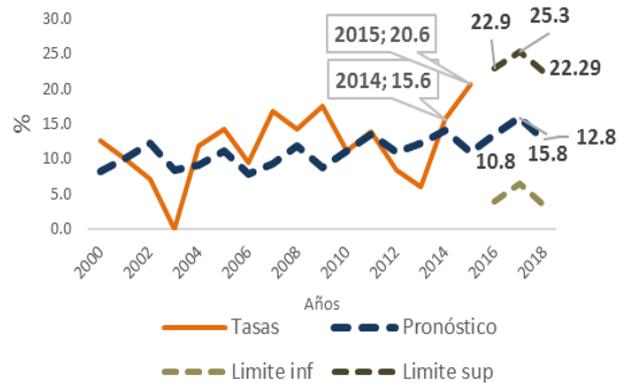


Figura 10. Pronóstico de la letalidad de la coinfección tuberculosis/virus de inmunodeficiencia humana. La Habana. 2000-2015.

3.1.3. Discusión:

La investigación reveló una disminución de la incidencia y de la mortalidad de la tuberculosis en La Habana, pero con pérdidas en edades productivas, lo que pudiera estar relacionado con el comportamiento de la incidencia de la enfermedad. Con un incremento de la letalidad, que sugiere una evaluación sistemática.¹⁴²

El reto actual es reducir la mortalidad de la TB a cero y lograr un enfermo por 100 000 habitantes,¹⁴ para lograr la eliminación de la enfermedad.

Con estadísticas confiables,⁵⁹ en Cuba el descenso de la mortalidad en la TB llegó a una tasa de 0.25 x 100 000 habitantes en el 2014; por debajo de esta cifra se encuentran en Las Américas: Canadá 0.23, Puerto Rico 0.19 y EE. UU 0.14.¹² Según las investigaciones recientes, los fallecidos son a expensas de los factores biológicos y sociales^{143,144} con interés en los grupos de riesgo.⁵⁴

En dos períodos de tiempo, del 2002 al 2003 y del 2007 al 2008 se observó un incremento de los fallecidos en la mortalidad bruta, de la letalidad de los VIH negativos, así como en los fallecidos con la coinfección TB/VIH (el incremento de la mortalidad fue en el 2003 y en el 2007 y de la letalidad en el 2002 y 2007-2008). También, hubo una disminución de la incidencia en el 2003 y 2007.⁵⁸

En ambas situaciones, los servicios de salud se vieron comprometidos con casos de dengue en la ciudad.^{145,146} Del 2001 al 2002 se presentó una epidemia de dengue con 83 873 personas estudiadas y 12 889 positivas a dengue (15,4%)¹⁴⁵ y del 2006 al 2007 un brote de dengue asociado a fiebre hemorrágica en la capital,¹⁴⁶ que repercutió en los servicios de salud, con dificultades del diagnóstico de la enfermedad en la atención primaria de salud.¹⁴⁷ El aumento de los fallecidos por TB, con una disminución de la incidencia en esos períodos, pudiera estar relacionado con la incorporación masiva de los servicios de salud en las acciones de control del dengue.

El exceso de mortalidad por tuberculosis de La Habana fue menor que otros estudios.^{90,148,149,150} Las variaciones deben relacionarse con la atención médica y las condiciones socioeconómicas de cada región.

La mortalidad de la tuberculosis en La Habana, es superior al resto de las provincias del país,³⁶ se comporta como en las grandes áreas urbanas.¹⁵¹ La literatura plantea que, a nivel local, se puede lograr la eliminación de la TB.¹⁵² Las cifras de la mortalidad prematura son similares al país con 0,1 x 1 000 habitantes. La TB notifica menos AVPP que en otras enfermedades.⁵⁸ Esto está en correspondencia con el control y las acciones para su eliminación.¹⁵³ Los fallecidos de la coinfección TB/VIH constituyeron el 19% de las muertes de TB. En estos pacientes, la TB es la principal causa de muerte.^{154, 155} La mayor incidencia de TB del país la reporta La Habana, similar a las grandes ciudades.^{151,156} Las cifras fueron más bajas que en las ciudades de Brasil.^{22,157} En EE. UU, se relaciona con los asiáticos, negros, hispanos e indígenas.¹⁵⁶ En general, en La Habana la reducción anual de la incidencia es baja. Para cumplir los objetivos del 2020, la reducción deberá ser del 4 al 5% anual.¹³ En este estudio predominaron los casos de TBP BAAR+, coincidiendo con otros autores.^{32,33,36,38,56} Las tasas de curación están por debajo del indicador del programa nacional.³⁰ Los indicadores de fallecidos y pérdida del seguimiento se comportan por encima del indicador del programa.³⁰ La coinfección TB/VIH constituyó el 12% de los casos notificados, menos que las reportadas internacionalmente entre el 12.3%¹⁵⁸ hasta 79%.^{158,159} En Cuba, es posible la curación de la tuberculosis, el control de la viremia y la restauración inmunológica con los esquemas terapéuticos,¹⁶⁰ pues las formas extrapulmonares y atípicas de la TB no son significativas. Los municipios de Centro Habana y Habana Vieja¹⁶¹ notificaron una alta incidencia de VIH y TB, lo

que pudiera estar relacionado con el enfoque espacio-temporal-contextual reportado por Alegret.¹⁶²

Los estudios genético-poblacionales en La Habana, demostraron un elevado porcentaje de transmisión reciente,¹¹⁵ lo que pudiera explicar el predominio de la incidencia en los grupos laboralmente activos obtenido en esta investigación.

La letalidad por TB, aumenta con la edad en los países de baja incidencia de TB, como en este estudio.¹⁶³ Además, se encuentra dentro del rango 1,8 a 7,0. reportado por diferentes autores.^{98,103,164-167}

Según varios autores, el incremento de la letalidad en la coinfección TB/VIH se relaciona con el retraso en el diagnóstico y la baja adherencia al tratamiento tuberculostático que explica la mortalidad precoz.^{168,169}

Al evaluar la letalidad se analizan los errores en el diagnóstico, en el cumplimiento del tratamiento y en el seguimiento del paciente.^{170,171} Las diferencias de este indicador estarán determinadas por la atención médica unido a los factores de riesgo de cada individuo en el marco de las condiciones socioeconómicas en que se desarrollen.

Consideraciones finales:

Existe un exceso de mortalidad por tuberculosis en La Habana en relación al país. La incidencia no descenderá en los próximos años y en consecuencia aumentará la transmisibilidad de la enfermedad. La letalidad se incrementa y los pronósticos son desfavorables. El municipio más comprometido es San Miguel del Padrón, tanto por la incidencia como por la letalidad. Los resultados del estudio muestran las dificultades en la ejecución del programa de control de la TB en La Habana.

3.2. LA LETALIDAD DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

3.2.1. Descripción del estudio

El estudio transversal de la letalidad de la TBP se realizó con las cohortes de los enfermos de tuberculosis pulmonar, seguidas durante el tratamiento (casos nuevos y retratamientos), ocurrida en La Habana desde el 01/01/2006 hasta el 31/12/2010. También, se describe la relación con características individuales y con el tratamiento antituberculoso.

3.2.2. Resultados

3.2.2.1. La letalidad de la TB pulmonar como causa básica y asociada

En la investigación (Tabla 10), las estadísticas reportaron 121 fallecidos de TBP, con una letalidad general de 14,4% (11,9;16,8), aunque más de la mitad 8,2% (6,3;10,1) correspondió a los fallecidos de TBP como causa básica, a expensas de los años 2007 y 2008.

Tabla 10. Letalidad de la TBP como causa básica y causa asociada. La Habana. 2006-2010.

Años	De TBP			TBP asociada			Total		
	No	L*	IC 95%	No	L*	IC 95%	No.	L*	IC 95%
2006	11	6,4	2,5;10,3	11	6,4	2,5;10,3	22	12,8	7,5;18,1
2007	18	12,7	6,9;18,5	7	4,9	1,0;8,8	25	17,6	10,9;24,2
2008	17	9,3	4,8;13,8	17	9,3	4,8;13,8	34	18,6	12,7;24,5
2009	12	7,3	3,0;11,6	3	1,8	0,4;5,3	15	9,2	4,4;13,9
2010	11	6,1	2,3;9,9	14	7,8	3,6;11,9	25	13,9	8,6;19,2
Total	69	8,2	6,3;10,1	52	6,2	4,5;7,9	121	14,4	11,9;16,8

Fuente: Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP y encuesta. * Letalidad %

Los tumores malignos, las enfermedades cardiovasculares y las neumonías predominaron entre las causas de muerte asociadas a la TBP (Tabla 11), en los pacientes TB/VIH-. Unidas ocuparon aproximadamente la quinta parte de las enfermedades asociadas (24%). En los pacientes con coinfección TB/VIH, predominaron los fallecidos con SIDA (59,5%) y en el 40,5% la TBP intervino como causa básica del fallecimiento.

Tabla 11. Causas de muerte de la cohorte de los enfermos de tuberculosis pulmonar según estatus del virus de inmunodeficiencia humana. La Habana. 2006-2010.

Causas de muerte	VIH- n=79		VIH+ n= 42		Total n=121	
	No.	%	No.	%	No.	%
TB pulmonar	52	65,8	17*	40,5	69	57,0
Causas asociadas						
SIDA	-	-	25	59,5	25	20,7
Tumores malignos	8	10,1	-	-	8	6,6
Enfermedades cardiovasculares	7	8,8	-	-	7	5,8
Neumonías	4	5,1	-	-	4	3,3
Trastornos mentales	3	3,8	-	-	3	2,5
Lesiones autoinflingidas	3	3,8	-	-	3	2,5
Diabetes	1	1,3	-	-	1	0,8
Esclerosis hepática	1	1,3	-	-	1	0,8

Fuente: Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP * Se notifican por SIDA

3.2.2.2. La letalidad de la TB pulmonar según características de los fallecidos

El sexo masculino presentó la letalidad más elevada, con 8,8% (6,5;11,0), sin embargo, no se encontró asociación entre ellos (Tabla 12).

Tabla 12. Fallecidos de tuberculosis pulmonar según sexo. La Habana. 2006-2010.

Sexo	Fallecidos		Total	Letalidad	
	Si	No		%.	IC 95%
Masculino	55	572	627	8,8	6,5;11,0
Femenino	14	200	214	6,5	3,0;10,0
Total	69	772	841	8,2	6,3;10,1

Fuente: Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP.
OR: 1.37 (0,75;2,52) $p > 0,05$

La letalidad se incrementó con la edad. El grupo de 15 a 24 años presentó el 3,8% (1,0;12,9) y los mayores de 65 años el 15,0% (11,3;24,0). En los menores de 15 años no hubo fallecidos. Entre la letalidad y la edad se encontró una asociación $X^2=16.92$ $gl=3$ $p < 0.05$ (Tabla 13).

Tabla 13. Fallecidos de tuberculosis pulmonar según grupos de edad. La Habana. 2006-2010.

Edad	Fallecidos		Total	Letalidad	
	Si	No		%.	IC 95%
15-24	2	51	53	3.8	1,0;12,9
25-44	16	309	325	4.9	2,4;7,4
45-64	24	233	257	9.3	5,6;13,0
65 y más	27	153	180	15.0	11,3;24,0

Fuente: Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP. $X^2=16.92$ $gl=3$ $p < 0.05$
*se excluyeron 26 casos menores de 15 años de edad por no aportar fallecidos

Los retratamientos presentaron la letalidad más elevada con 16,9% (6,5;27,4) y se encontró una asociación entre ambos con OR: 2,50 (1,21;5,19) $p < 0.05$ (Tabla14).

Tabla 14. Fallecidos de tuberculosis pulmonar según categoría de los casos. La Habana. 2006-2010.

Categoría de caso	Fallecidos		Total	Letalidad	
	Sí	No		%	IC 95%
Retratamientos	10	49	59	16,9	6,5;27,4
Nuevos	59	723	782	7,5	5,6;9,5
Total	69	772	841	8,2	6,3;10,1

Fuente: Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP
OR: 2,50 (1,21;5,19) $p < 0.05$.

La coinfección TB/VIH demostró una asociación con la letalidad OR:2,08 (1,16;3,73) $p < 0.05$ y una letalidad elevada de 13,9% (7,4;20,5) (Tabla 15).

Tabla 15. Fallecidos de tuberculosis según status VIH. La Habana.2006-2010.

Coinfección TB/VIH	Fallecidos		Total	Letalidad	
	Sí	No		%	IC 95%
Positivos	17	105	122	13,9	7,4;20,5
Negativos	52	667	719	7,2	5,3;9,2
Total	69	772	841	8,2	6,3;10,1

Fuente: Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP OR:2,08 (1,16;3,73) $p < 0.05$.

3.2.2.3. La letalidad de la TBP y el tratamiento antituberculoso

La letalidad en los enfermos sin tratamiento antituberculoso fue mayor, lo que influyó en la letalidad general y en la incidencia de la provincia (Tabla 16).

Tabla 16. Letalidad de la Tuberculosis pulmonar según tratamiento antituberculoso. La Habana. 2006-2010.

Tratamiento	Fallecidos		Total	Letalidad	
	Sí	No.		%	IC (95%)
Con tratamiento	38	772	810	4,7	3,2;6,2
Sin tratamiento	31	-	31	100,0	88,8;100,0
Total	69	772	841	8,2	6,3;10,1

Fuente: Encuesta

3.2.2.3.1. Letalidad de tuberculosis pulmonar durante el tratamiento antituberculoso

En los fallecidos durante el tratamiento (Tabla 17) la letalidad fue de 3,1% (95%IC:1,7;4,4), el mayor riesgo de morir se observó en los pacientes con cultivo positivo 10,8% (95%IC:2,5;19,1).

Tabla 17. Letalidad de la tuberculosis pulmonar durante el tratamiento según el diagnóstico de los pacientes con virus de inmunodeficiencia negativo. La Habana. 2006-2010.

Diagnóstico	TB/VIH-			
	Total Enfermos*	Fallecidos	Letalidad %	Letalidad IC:95%
BAAR+	545	12	2,2	0,9;3,5
Cultivo +	65	7	10,8	2,5;19,1
Clínico-Radiológico	78	2	2,5	0,3;8,9
Total	688	21	3,1	1,7;4,4

Fuente: Encuesta. *Se excluyen los 31 casos fallecidos sin tratamiento.

La letalidad con la coinfección TB/VIH (Tabla 18) fue mayor con BAAR+ de 15,5% (6,4;24,6) seguido de los diagnosticados por cultivo con 12,5% (2,7;32,4).

Tabla 18. Letalidad de la tuberculosis pulmonar durante el tratamiento según el diagnóstico de los pacientes con la coinfección tuberculosis/virus de inmunodeficiencia humana. La Habana. 2006-2010.

Diagnóstico	Coinfección TB/VIH			
	Total Enfermos	Fallecidos	Letalidad %	Letalidad IC (95%)
BAAR+	71	11	15,5	6,4;24,6
Cultivo +	24	3	12,5	2,7;32,4
Clínico-Radiológico	27	3	11,1	2,3;29,2
Total	122	17	13,9	7,4;20,5

Fuente: Encuesta.

Durante el tratamiento, la mitad de los fallecidos fueron desocupados (19), incidiendo en ambos períodos de tiempo (Tabla 19).

Tabla 19. Fallecidos de tuberculosis pulmonar durante el tratamiento antituberculoso según ocupación. La Habana. 2006-2010.

Ocupación	Menos 2 meses		2 meses y más		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Trabajadores	6	24,0	2	15,4	8	21,0
Amas de casa	1	4,0	1	7,7	2	5,3
Jubilados	8	32,0	1	7,7	9	23,7
Desocupados	10	40,0	9	69,2	19	50,0
Total	25	100,0	13	100	38	100,0

Fuente: Encuesta.

Además, durante el tratamiento intensivo los jubilados que fueron VIH- representaron el 32% (Tabla 19).

3.2.3.3.2. La letalidad por tuberculosis pulmonar sin tratamiento antituberculoso

Los fallecidos con tuberculosis pulmonar que no recibieron tratamiento antituberculoso fueron TB/VIH-. Predominaron los diagnosticados por autopsia (19) con el 61,3% (Tabla 20).

Tabla 20. Letalidad de la tuberculosis pulmonar sin tratamiento según diagnóstico final. La Habana. 2006-2010.

Diagnóstico	Enfermos sin tratamiento	Fallecidos	Letalidad*	%**
Por autopsia	19	19	100	61,3
BAAR +	7	7	100	22,5
Cultivo +	3	3	100	9,7
Clínico-Radiológico	2	2	100	6,5
Total	31	31	100	100,0

Fuente: Encuesta. * Letalidad por 100 **En relación al total de enfermos

El 90,3% (los diagnosticados por autopsia, clínico-radiológico y BAAR+) no fueron identificados por los servicios de salud, o sea el 41% del total de los fallecidos. Los que fallecieron con diagnóstico confirmado y no comenzaron el tratamiento fueron el 9,7% (3). Estos fueron casos con problemas sociales (una de 24 años con trastornos psiquiátricos, un adulto mayor que vivía solo y esperaba realizarse la TGP y un alcohólico de 62 años de edad) (Tabla 21).

Tabla 21. Distribución de los fallecidos de tuberculosis pulmonar sin tratamiento. La Habana. 2006-2010.

Clasificación	Sin tratamiento	
	No.	%
Pacientes que padecieron la enfermedad fueron curados y en la autopsia presentan lesiones de TB activa. (Posmorten)	1	3,2
Pacientes que fallecieron y en la autopsia se demostró una TB activa. (Posmorten)	18	58,1
Pacientes con diagnóstico clínico-radiológico presuntivo de TB que fallecieron sin confirmación bacteriológica.	2	6,5
Pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de TB que fallecieron y posteriormente llegó el diagnóstico bacteriológico. (BAAR+)	7	22,5
Pacientes con diagnóstico de TB que fallecieron sin recibir tratamiento. (BAAR+)	3	9,7
Total	31	100,0

Fuente: Encuesta.

Los pacientes jubilados representaron la tercera parte de los fallecidos sin tratamiento. En los diagnosticados en vida predominaron las amas de casa y los jubilados. Sin embargo, los diagnosticados posmorten fueron los jubilados, desocupados y trabajadores. Solo se reportó un estudiante de 16 años con antecedentes de contacto TB (Tabla 22).

Tabla 22. Fallecidos por tuberculosis pulmonar sin tratamiento antituberculoso según momento del diagnóstico por ocupación. La Habana. 2006-2010.

Ocupación	En vida		Posmortem		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Estudiante	-	-	1	5,3	1	3,2
Trabajador	3	25,0	4	21,1	7	22,6
Ama de casa	4	33,3	3	15,8	7	22,6
Jubilados	4	33,3	7	36,8	11	35,5
Desocupados	1	8,4	4	21,0	5	16,1
Total	12	100,0	19	100,0	31	100,0

Fuente: Encuesta.

Predominaron los casos con diagnóstico posmortem destacándose el diagnóstico clínico presuntivo de bronconeumonía bacteriana no TB y en los casos diagnosticados en vida con bronconeumonía bacteriana TB, sin embargo, fallecieron.

El 77,4% de los fallecidos sin tratamiento (con bronconeumonía bacteriana no TB, cáncer y causa desconocida) murieron sin diagnóstico clínico presuntivo de TB. Hubo 4 casos donde los médicos de asistencia plantearon cáncer del pulmón sin confirmación citológica y posteriormente se diagnosticó tuberculosis pulmonar (Tabla 23).

Tabla 23. Fallecidos por tuberculosis pulmonar sin tratamiento antituberculoso según diagnóstico clínico presuntivo. La Habana. 2006-2010.

Diagnóstico clínico presuntivo	En vida (12)		Posmortem (19)		Total (31)	
	No.	%*	No.	%*	No.	%*
	Bronconeumonía bacteriana no TB	2	16,7	17	89,4	19
Bronconeumonía bacteriana posible TB	7	58,3	0	0,0	7	22,6
Cáncer pulmonar	3	25,0	1	5,3	4	12,9
Causa desconocida	0	0,0	1	5,3	1	3,2

Fuente: Encuesta. *En relación al total de cada grupo

3.2.2.4. Factores de la atención médica en los fallecidos de tuberculosis pulmonar

Aproximadamente la tercera parte de los fallecidos durante el tratamiento se encontró una baja adherencia al tratamiento (Tabla 24).

Tabla 24. Factores de la atención médica según el tratamiento antituberculoso. La Habana. 2006-2010.

Factores de la atención médica	No.	%*	
Baja adherencia al tratamiento	11	29,0	
Error diagnóstico	Durante el tratamiento	4	10,5
	Sin tratamiento	24	77,4

*En relación al total de cada grupo.

El 77.4% (24/31) de los fallecidos sin tratamiento presentaron errores médicos en el diagnóstico presuntivo, fundamentalmente en los casos con diagnóstico posmortal. (Tabla 24).

Los intervalos de tiempo entre el primer síntoma y la primera consulta fueron alrededor de un mes, se destacaron los diagnosticados posmortal (Tabla 25).

En los diagnosticados en vida y posmortal, entre la primera consulta y el diagnóstico fue de más de 10 días, similar en los casos que estuvieron ingresados en los hospitales. Entre el diagnóstico y el tratamiento, la mediana fue de un día, hasta llegar a 4 días (Tabla 25).

Tabla 25. Factores de la atención médica y los fallecidos de tuberculosis pulmonar en relación con los intervalos de tiempo. La Habana. 2006-2010.

Intervalos de tiempo (días)	Según diagnóstico	Mediana
1er síntoma y 1era consulta	en vida	25 (10-39)
	posmortal	31 (15-53)
1ra consulta y diagnóstico	en vida	18 (6-37)
	posmortal	11 (1-26)
diagnóstico y tratamiento	en vida	1 (el mismo día- hasta 4)
Estadía hospitalaria (días)	en vida	20 (15-30)
	posmortal	14 (5-30)

3.2.4. Discusión

La letalidad predominó con la tuberculosis pulmonar como causa directa de la muerte, por lo que posiblemente existe una influencia de algunos factores individuales y de la atención médica en este resultado. Cuando la TBP fue una causa asociada, se relacionó fundamentalmente con los tumores malignos, las enfermedades cardiovasculares y las neumonías. Esto se corresponde con las principales causas de muerte según la notificación del país y la provincia.⁵⁸

Sin embargo, en los países de bajos y de medianos ingresos, los científicos estudian la posible conexión entre la tuberculosis y las enfermedades cardiovasculares por el incremento de ambas.¹⁷²

La TBP puede presentarse de manera simultánea, o ser un predictor de la mortalidad por cáncer del pulmón en los pacientes fumadores.^{173,174} Del mismo modo, puede concomitar con la neumonía adquirida o no en la comunidad y agravar los síntomas de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁷⁵

Donde los científicos coinciden, es que la letalidad por tuberculosis depende de varios factores; de la incidencia de la TB, del VIH, de los factores socioeconómicos y de las dificultades con el tratamiento.^{7,176-181}

Según las investigaciones previas,^{88,89} la letalidad predomina en el sexo masculino y se incrementa con la edad, coincidiendo con nuestros resultados y con el comportamiento de la incidencia en la provincia.

De los fallecidos durante el tratamiento, la mitad fueron desocupados, coincidiendo con la literatura internacional.^{95,96} La investigación identificó cinco defunciones extrahospitalarias: tres en el policlínico con esputo BAAR+ que eran alcohólicos y casos sociales; y dos en su domicilio, ambas en fase de

tratamiento intensivo. Donde se advirtió el factor social implicado en el desenlace No hubo interacción de medicamentos, ni efectos secundarios.

En los países de baja prevalencia de TB y VIH, los fallecidos con esputo positivo toman una connotación importante¹⁸² y la letalidad por la coinfección TB/VIH predomina durante el tratamiento¹⁷⁶⁻¹⁸⁰ coincidiendo con este estudio donde predominaron los BAAR+.

La letalidad es elevada con diagnóstico clínico-radiológico en la coinfección TB/VIH.^{183,184} Sin embargo en La Habana fue baja, pues ante el enfermo BK- se realiza un análisis clínico-epidemiológico para decidir el diagnóstico y la conducta terapéutica antituberculosa.¹⁸⁵ La letalidad de la coinfección TB/VIH se encontró dentro en el rango internacional de 5,3% a 27%.^{103,177,186-188}

En los retratamientos, nueve fallecieron durante el tratamiento, de estos, cuatro con la coinfección TB/VIH y uno diagnosticado por autopsia; todos con problemas sociales. La letalidad fue menor que la reportada^{82,189} en la literatura, las diferencias pudieran estar relacionadas con la incidencia de la enfermedad, los factores sociales y las dificultades de los servicios de salud en otros países. En los fallecidos de tuberculosis pulmonar sin tratamiento, fue diagnosticado el 10% por los servicios de salud; sin embargo, el tratamiento no se cumplió por existir condiciones biológicas y sociales desfavorables (demencia, alcoholismo y casos sociales).

La autopsia se considera el patrón de oro como evidencia definitiva de un diagnóstico. Los fallecidos diagnosticados por autopsia coincidieron con estudios anteriores de la capital,^{37,38,190,191} y como principal error fue el diagnóstico presuntivo de bronconeumonía bacteriana no tuberculosa.

En la población estudiada, la letalidad de los fallecidos sin tratamiento fue similar al estudio de San Francisco en EE.UU.¹⁹² Sin embargo, las cifras de Chiang¹⁹³ en Taiwán con los fallecidos BAAR+ y los que murieron sin el resultado del esputo fueron más elevadas.

El tiempo entre el primer síntoma y la primera consulta se encontró dentro del indicador del PNCTB (un mes) sin embargo, hubo casos con más tiempo. Esto coincide con la demora por error diagnóstico tanto en la atención primaria de salud, como en la secundaria como lo demuestran los estudios realizados en la provincia.^{147,194}

También se observa demora, en el interior de los servicios de salud, en relación con la llegada del resultado del diagnóstico al paciente tanto en los diagnosticados en vida o posmortem y coincide con otros autores,¹⁹⁵ lo que es expresión de problemas de organización en la atención al paciente enfermo, aun con estadías hospitalarias.

Consideraciones finales

Las brechas en el programa de control de la TB, están en que aún existen enfermos sin diagnosticar y otros con baja adherencia al tratamiento que fallecen, lo que indica dificultades en la atención médica: en el diagnóstico, en el tratamiento, en el seguimiento de los pacientes y mantiene la trasmisión oculta de la enfermedad.

3.3. ASOCIACIÓN ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO INDIVIDUALES Y DE LA ATENCIÓN MÉDICA CON LA LETALIDAD DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

3.3.1. Descripción del estudio

Para este estudio se realizó una investigación observacional de casos y controles. Los casos fueron los fallecidos de tuberculosis pulmonar como causa básica del 2006-2010 y los controles se eligieron de los enfermos diagnosticados y notificados de tuberculosis pulmonar vivos y en tratamiento que se seleccionaron al mismo tiempo que los casos.

3.3.2. Resultados

3.3.2.1. Los factores de riesgo del individuo asociados a la letalidad de la tuberculosis pulmonar

Los factores de riesgo que se asociaron a la letalidad de la tuberculosis pulmonar (TBP) fueron la EPOC [OR 7,11 (2,95;17,12)], la coinfección TB/VIH [OR 3,43 (1,53;7,69)], el tabaquismo y los casos sociales. Además, la baja adherencia al tratamiento con [OR 5,05 (1,68;15,17)] y el error diagnóstico [OR 5,03 (2,40;10,54)] (Tabla 26).

Además, se evaluaron otros factores de riesgo que no se relacionaron con la letalidad como el alcoholismo, la diabetes mellitus, vivir solo, el color de la piel y el nivel educacional. Todos los retratamientos fueron casos sociales, por lo que no trataron de manera independiente en el diagrama causal.

Tabla 26. Factores de riesgo asociados a la letalidad de la tuberculosis pulmonar. (Análisis univariado) La Habana. 2006-2010.

Factores de riesgo	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7,11	2,95	17,12	<0,05
Baja adherencia al tratamiento	5,05	1,68	15,17	<0,05
Error diagnóstico	5,03	2,40	10,54	<0,05
La coinfección TB/VIH**	3,43	1,53	7,69	<0,05
Tabaquismo	3,03	1,65	5,57	<0,05
Retratamientos	2,50	1,20	5,18	<0,05
Casos sociales	2,41	1,19	4,87	<0,05

**Tuberculosis/Virus de Inmunodeficiencia humana
Fuente: Encuesta

3.3.2.2. Diagrama causal

En un diagrama causal para identificar los factores de riesgo predictores de la letalidad (Figura 11), se conjetura que ser caso social influye sobre la evolución del paciente con TBP; que lo hace a través de un grupo de variables mediadoras entre las que desempeñan un papel importante el tabaquismo y la baja adherencia al tratamiento. Otros factores de gran relevancia fueron los factores biológicos y el error diagnóstico.

Ser un caso social, fue un factor individual con gran capacidad predictiva de mal pronóstico evolutivo con (OR=2,41). Cuando se añade al modelo la baja adherencia al tratamiento (Tabla 27), ésta muestra una gran importancia con

(OR=4,14) y disminuye notablemente la influencia del ser un caso social. Esto es expresión del papel mediador entre ser caso social y el riesgo de mala evolución de la enfermedad.

Tabla 27. Caso social y baja adherencia al tratamiento como factores de riesgo de la letalidad. La Habana. 2006-2010.

Factores de riesgo	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Ser caso social	2,00	0,96	4,18	ns
Baja adherencia al tratamiento	4,14	1,34	12,80	<0,05

Fuente: Encuesta

Algo similar ocurre cuando se añade el tabaquismo (Tabla 28) como hábito tóxico de gran importancia (OR=2,79), pero disminuyó la influencia de ser un caso social y se comporta como una variable mediadora de ésta.

Tabla 28. Caso social y tabaquismo como factores de riesgo de la letalidad. La Habana. 2006-2010.

Factores de riesgo	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Ser caso social	2,04	0,99	4,24	ns
Tabaquismo	2,79	1,50	5,17	<0,05

Fuente: Encuesta

Por tanto, ambos factores son mediadores entre el caso social y el desenlace fatal de la tuberculosis pulmonar. Por último, al incluir las comorbilidades (la

EPOC y la coinfección TB/VIH) éstas muestran un mayor valor. No se atenúa el efecto de la baja adherencia, pero sí el del tabaquismo (Tabla 29).

Esto significa que el efecto del tabaquismo está en parte mediado por las comorbilidades y que la baja adherencia tiene un efecto independiente sobre el riesgo de mala evolución (Figura 11).

Tabla 29. Factores de riesgo predictores de la letalidad por tuberculosis pulmonar. La Habana. 2006-2010.

Predictores	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	8,25	3,21	21,19	<0,05
Coinfección TB/VIH*	5,60	2,28	13,79	<0,05
Baja adherencia al tratamiento	4,00	1,18	13,62	<0,05
Tabaquismo	2,65	1,31	5,37	<0,05

*Virus de inmunodeficiencia adquirida
Fuente: Encuesta

Cuando se le añade al modelo el error diagnóstico, muestra un gran valor (OR=5,07), pero no se atenúa el efecto de ser un caso social (OR=2,44). Esto significa que el error diagnóstico tiene un efecto independiente sobre el riesgo de mala evolución (Tabla 30).

Tabla 30. Error diagnóstico y caso social como factores de riesgo de la letalidad. La Habana. 2006-2010.

Factores de riesgo	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Ser caso social	2,44	1,17	5,13	<0,05
Error diagnóstico	5,07	2,39	10,75	<0,05

Fuente: Encuesta

Con el tabaquismo sucede algo semejante, el error diagnóstico con (OR=4,71) no atenúa el efecto del tabaquismo (OR=2,91) (Tabla 31).

Tabla 31. Error diagnóstico y tabaquismo como factores de riesgo de la letalidad. La Habana. 2006-2010.

Factores de riesgo	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Error diagnóstico	4,71	2,20	10,08	<0,05
Tabaquismo	2,91	1,56	5,41	<0,05

Fuente: Encuesta

Posteriormente, al incluir las comorbilidades (la EPOC y la coinfección TB/VIH) también muestran valores elevados y no se atenúa el efecto del error diagnóstico (OR=7,39) (Tabla 32).

Esto demuestra el efecto independiente del error diagnóstico sobre el riesgo de mala evolución (Figura 11).

Tabla 32. Factores de riesgo predictores de la letalidad por tuberculosis pulmonar. La Habana. 2006-2010.

Predictores	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	9,98	3,76	26,52	<0,05
Coinfección TB/VIH	9,23	3,75	22,68	<0,05
Error diagnóstico	7,39	3,17	17,28	<0,05

Fuente: Encuesta

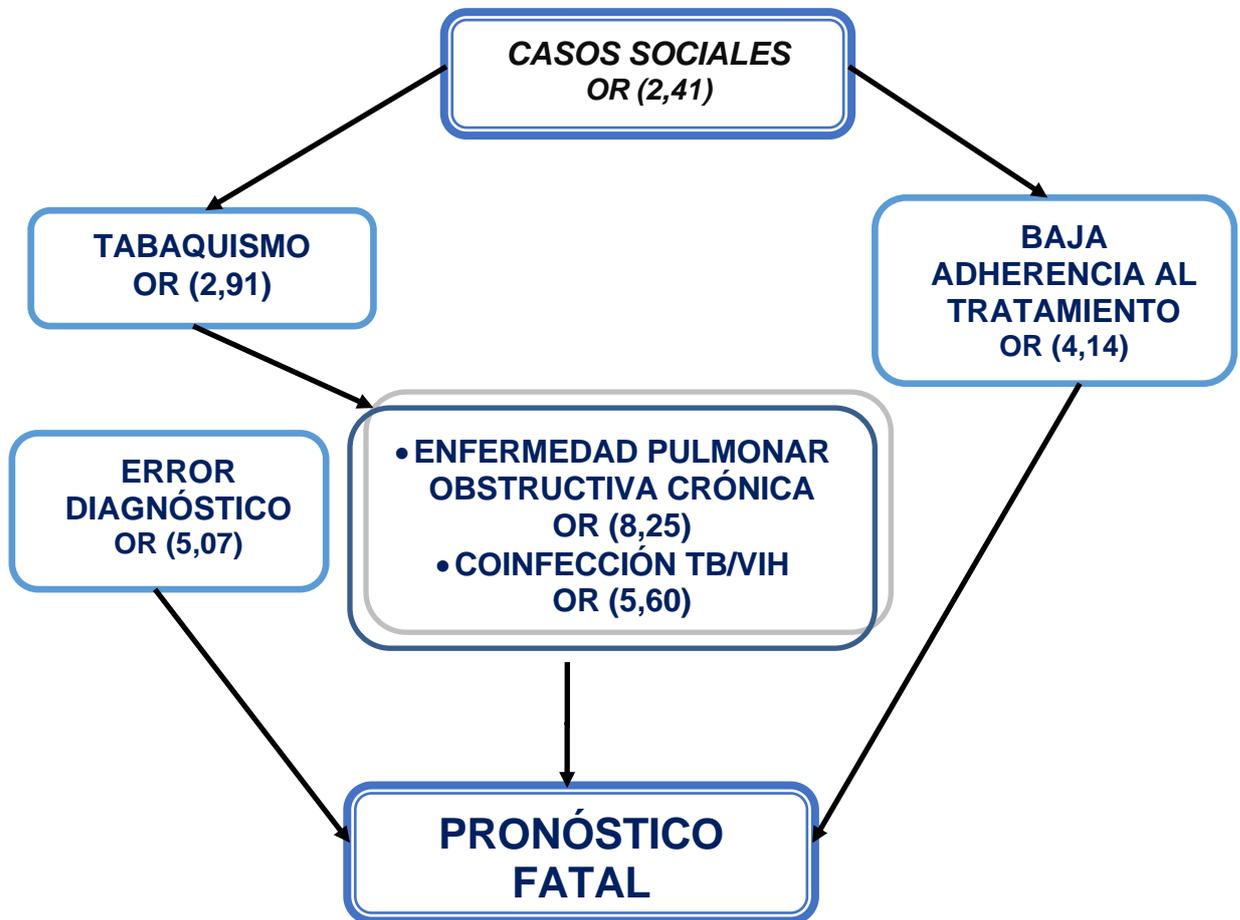


Figura 11. Diagrama causal

Fuente: Tablas 27-32

Los factores predictores relevantes de la letalidad fueron ser caso social, el tabaquismo, las comorbilidades (EPOC y la coinfección TB/VIH), la baja adherencia al tratamiento y el error diagnóstico. (Tabla 27-32) (Figura 11)

La amplitud de los intervalos de confianza obtenidos puede estar condicionada por factores de naturaleza socio-económica, socio-cultural y el tamaño muestral, que está constituido por todos los fallecidos de tuberculosis pulmonar (69) durante cinco años, pero en todos los casos son reveladores de una elevada asociación.

3.3.2.3. La fracción atribuible a los expuestos

En la población de estudio la fracción atribuible a los expuestos, de los factores predictores de la letalidad fueron la EPOC 85,9%, la baja adherencia al tratamiento 80,2%, el error diagnóstico 80,1% y con menor cifra el tabaquismo (Tabla 33).

Tabla 33. Fracción atribuible a los expuestos según los factores de riesgo predictores. La Habana. 2006-2010.

Factores de riesgo predictores	Fracción atribuible a los expuestos (%)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	85,9
Baja adherencia al tratamiento	80,2
Error diagnóstico	80,1
Coinfección TB/VIH	70,8
Tabaquismo	66,9

3.3.3. Discusión:

En la investigación se identificaron los factores de riesgo predictores de la letalidad por tuberculosis pulmonar como ser caso social, el tabaquismo, las comorbilidades (EPOC y la coinfección TB/VIH), la baja adherencia al tratamiento y el error diagnóstico.

El análisis es complejo, pues intervienen también los aspectos sociales¹⁹⁶ lo que coincide con este estudio, destacándose los casos sociales, entre ellos los desocupados y los deambulantes. Otros autores, también reconocen a los desocupados, como Wait¹⁸² y Kourbatova¹⁹⁷ en Sao Paulo. Igualmente, en Europa,¹⁹⁸ en Rusia¹⁹⁹ y Cuba²⁰⁰ se describen deambulantes. Esto se debe a la relación de la enfermedad con las condiciones de vida desfavorables y la pobreza.

En el estudio, el tabaquismo se asoció a la letalidad, cuyo resultado se encuentra dentro del rango internacional; con RR entre 1,6 (95%IC:1,3;2,0) a 12,9 (95%IC:3,9;27,3).^{92,93,201-206} También, en Taiwán se comprueba la reducción de la letalidad por tuberculosis con la cesación del tabaquismo.²⁰⁶

La explicación biológica de la lesión en los pulmones es que existe un aumento de las células caliciformes en los bronquios pequeños y los bronquiolos, una hipertrofia de las glándulas submucosas como consecuencia del humo del tabaco, que lesiona la mucosa pulmonar.²⁰⁷ El riesgo adicional se incrementa en las personas con TB activa,^{204,208-210} con la evolución desfavorable de la enfermedad.

Sin embargo, la comunidad científica considera que deben unificarse los criterios de consumo y duración del tabaquismo, para analizar el aumento de

las tasas de riesgo.^{201,203,208} Lo que parece evidente, es que las lesiones que produce el tabaquismo en el pulmón agravan la tuberculosis y la EPOC.

La EPOC es una enfermedad inflamatoria prevenible y tratable, con un incremento de la morbilidad y la mortalidad como consecuencia de la epidemia mundial del tabaco.²⁰⁷ Los factores de riesgo son los mayores de 40 años de edad, la historia de tabaquismo activo o pasivo, predomina más en fumadores y en hombres,²¹¹ lo que trae como consecuencia un riesgo adicional a la enfermedad tuberculosa. La reducción del hábito de fumar disminuiría la EPOC, el cáncer del pulmón y contribuiría al control de la TB.²¹²

La coinfección TB/VIH se asoció a la letalidad de la TBP y presentó cifras menores que en Taiwan²¹³ (OR:5,92) y en Brasil²¹⁴ (OR:5,16). Sin embargo, cuando existe desconocimiento del status VIH y en los VIH+ sin tratamiento, se eleva la letalidad.¹⁷⁶

En la coinfección TB/VIH, los factores que incrementaron la letalidad durante el tratamiento coincidieron con otros autores en la edad avanzada,¹⁵⁵ las dificultades con el diagnóstico y el seguimiento,¹⁵¹ unido a la baja adherencia al tratamiento tuberculostático.¹⁵⁶ Esto, dependerá de las características de la enfermedad y de los pacientes en cada región.

En consecuencia, en los países de baja prevalencia de VIH, se sugiere la incorporación de diagnósticos rápidos de la enfermedad para reducir los tiempos de demora en los servicios de salud²¹⁵ y en el tratamiento antirretroviral.²¹⁶ Con el objetivo de disminuir la transmisión y evitar la gravedad de la enfermedad.

Para los servicios de salud^{217,218} el tratamiento antituberculoso y su adherencia continúan siendo un reto en los programas de control.²¹⁹

Entre los factores de riesgo para la baja adherencia al tratamiento antituberculoso de la TBP, se encontró el desempleo que coincidió con la literatura.²²⁰ Otros investigadores señalan el VIH,²²¹ el poco apoyo familiar,²²² las pocas posibilidades para el diagnóstico²¹⁷ la distancia al centro de salud.²²³

La importancia del tratamiento es que los pacientes se curan de la enfermedad y el incumplimiento de la frecuencia o de las dosis conlleva a la resistencia a los medicamentos.^{207,224} Las investigaciones en Taiwan²²⁵ con un programa de mejora hospitalaria demuestran que la letalidad de la TB disminuye un 81% con el tratamiento adecuado y se reduce un 62% la mortalidad atribuible a la enfermedad.

El error diagnóstico, es otro factor que se relaciona con la atención médica. En los pacientes de edad avanzada,²²⁶ es más frecuente, por presentar una sintomatología difusa^{98,227} pues la bronconeumonía senil tiene un comienzo solapado y el deterioro de las funciones intelectuales²²⁸ influye en la relación médico-paciente.

Las dificultades del diagnóstico de TBP pueden ocurrir en los pacientes que presentan tos crónica como en la EPOC; expectoración, fiebre y hemoptisis, sintomatología común con el cáncer del pulmón²²⁹ lo que puede enmascarar el cuadro clínico.²³⁰ Cuando existen enfermedades concomitantes^{231,232} y el uso de tratamiento antibiótico empírico,^{57,233} que demora el diagnóstico,^{101,233,234} la enfermedad puede evolucionar hacia estadios más avanzados e incrementar el período de transmisibilidad, coincidiendo con este estudio.

Investigaciones recientes reportan, que las acciones para reducir la letalidad deben dirigirse a la población socialmente vulnerable y las intervenciones deberían contemplar los determinantes sociales de la salud.^{235,236}

Los factores de riesgo de la letalidad por tuberculosis pulmonar fueron modificables y con posibilidades de intervención. La fracción atribuible a la coinfección TB/VIH fue mayor que la reportada por otros autores con 31%.¹⁷⁶ Igualmente ocurrió con el tabaquismo en la India²⁰² de 61% y en Rusia²³⁷ de 28.1%.

Consideraciones finales

Los casos sociales fueron predictores de un pronóstico fatal y tuvieron como mediadores el tabaquismo y las comorbilidades. También, la baja adherencia al tratamiento estuvo como mediador entre los casos sociales y el pronóstico fatal. El error diagnóstico intervino de forma independiente sobre la letalidad.

3.4. DISCUSIÓN GENERAL

Para cumplir los Objetivos de Desarrollo Sostenible¹⁴ y el Fin de la Tuberculosis¹⁵ de cero muertes, existen cuestiones en las que debemos profundizar.

La presencia de casos sociales en la letalidad por tuberculosis pulmonar mostró desigualdades, pues se trata de una enfermedad que históricamente ha estado ligada a la pobreza.²³⁸

Los casos sociales en La Habana representan la quinta parte de los beneficiados por la asistencia social en el país.¹³⁵ Además, en el estudio se encontraron las conductas marginales (deambulantes) que, según Jiménez

Hernández,²³⁹ son formas indigentes de comportamiento en el ambiente urbano; se caracterizan por la ancianidad con o sin hogar, el alcoholismo y la demencia senil, que coincidieron con este estudio.

Para estos casos sociales, existe una atención integral,²³⁹ y acciones específicas en el programa del adulto mayor.^{240,241} Sin embargo, es diferente en los Estados Unidos, pues los deambulantes²⁴² son alcohólicos e hicieron resistencia a los medicamentos del tratamiento antituberculoso.

Las brechas entre los ricos y los pobres con repercusión en los perfiles de salud de la población, el trabajo y los servicios de salud entre otros; son considerados determinantes sociales y se han denominado las causas de las causas porque repercuten en el estado de salud de la población.²⁴³

A pesar de que, existe un compromiso político del estado cubano,²⁴⁴ la salud como derecho humano^{245,246} y garantiza la gratuidad del tratamiento²⁷ unido a un sistema de salud con cobertura total, prioridad en la atención primaria de salud y un programa de control de la tuberculosis que ha demostrado ser pertinente, aun persisten casos sociales que son susceptibles a la enfermedad.

La influencia de los casos sociales en la mortalidad,²⁴⁷ se explica por la asociación entre los factores socioeconómicos y las relaciones intergeneracionales. Otros estudios asocian la educación con las condiciones familiares,^{248,249} pues en este grupo, las características del contexto social influyen como mediador del proceso salud-enfermedad del ser humano.²⁴⁹

Estos criterios responden al enfoque del curso de la vida, cuya interpretación de la salud individual, familiar y comunitaria lo plantea como el resultado de influencias biológicas, psicológicas, del entorno físico y social.²⁴⁸

Y para enfrentar estos problemas sociales de la salud, la intersectorialidad constituye una tecnología con las posibilidades de integración de diferentes sectores.²⁵⁰ Lo que explica que las transformaciones en este grupo, serían a largo plazo, donde confluyan la educación, la instrucción y otros aspectos sociales que sean capaces de generar cambios en la familia y en la comunidad. Los factores conductuales que constituyen determinantes sociales intermedios de la letalidad de la tuberculosis pulmonar, fueron los factores de riesgo modificables como el tabaquismo, que de igual forma influye en la EPOC y el comportamiento sexual en los casos de la coinfección TB/VIH.

Éstos se relacionan con la condición social, en el incremento del tabaquismo fundamentalmente en hombres.²¹¹ También, en los enfermos de la coinfección TB/VIH, donde alrededor del 15,8% no realiza ninguna actividad y se une la baja adherencia al tratamiento antirretroviral que se encuentra alrededor del 7-9%, que está por encima de la media nacional en La Habana,²⁵¹ lo que debe reflejarse también en el tratamiento antituberculoso, como se observa en otros países.²⁵² Para transformar los factores conductuales, la promoción de salud se apoya en herramientas de son efectivas.

Del mismo modo, el servicio de salud, por sí mismo crea desigualdades,¹⁰⁵ en este estudio se destacaron los errores diagnósticos y la baja adherencia al tratamiento. En la atención primaria de salud, el médico y la enfermera son los responsables del cumplimiento del tratamiento estrictamente supervisado de la tuberculosis,^{27,30} cuyo seguimiento es fundamental para evitar complicaciones y el desenlace fatal.

El error diagnóstico o diagnóstico inapropiado, se demostró fundamentalmente en los fallecidos sin tratamiento, redujo las probabilidades de diagnóstico temprano en que el error médico fue más frecuente.²²⁸ Esto coincide con un estudio de la autora de 168 autopsias en Cuba con diagnóstico de tuberculosis pulmonar; donde no existió una concordancia de la TB como causa básica entre el diagnóstico clínico y el morfológico en la mitad de los casos.³⁷

La prevención del error médico debe encaminarse a la multicausalidad del proceso donde participa el médico, los medios diagnósticos y la institución.²⁵³

La auditoría médica como método de control de la calidad asistencial,²⁵⁴ el análisis del error médico, la creación de buenas prácticas clínicas y el trabajo en equipo son acciones que se utilizan para mejorar la calidad de la atención médica.²⁵³

La baja adherencia al tratamiento, se reflejó en la tercera parte de los fallecidos y más acentuado después de la fase intensiva. Esto guarda relación con los factores sicosociales²⁵⁵ y la poca percepción de riesgo de la población, según los resultados de una encuesta ante la tuberculosis en la provincia.²⁵⁶

Por otra parte, los servicios de salud de la atención primaria intensificaron las acciones en el control del dengue,^{257,258} lo que ocasionó una disminución en el control de la TB y en las oportunidades de diagnóstico existentes a ese nivel.^{147,259,260} En las contingencias epidemiológicas, se debe evitar la dirección mediante crisis²⁶¹ que puede terminar con consecuencias desfavorables.

Los determinantes sociales de la salud presentan muchos aspectos en común con la atención primaria de salud; la gerencia social en los programas de salud es primordial pues coloca a la equidad como valor central para el sector salud,

por la cobertura universal, las medidas intersectoriales y la negociación con otros actores.^{262,263} La atención primaria en la provincia, tiene las condiciones para poder gestionar los programas de salud ante situaciones especiales, por la cobertura médica y la estructura de los servicios de salud; en consecuencia, habría que mejorar la organización de la atención al enfermo de TBP en estas circunstancias.

Para el control de la tuberculosis, solo no basta con el fortalecimiento del programa, del diagnóstico y el tratamiento, sino que es necesario la acción sobre los determinantes sociales.^{264,265} El estudio de la letalidad por tuberculosis pulmonar estuvo influenciada por los factores sociales y determinada por factores conductuales y de la atención médica.

Este trabajo presentó evidencias para disminuir los fallecidos de tuberculosis pulmonar en La Habana, con vistas a la eliminación de la tuberculosis pulmonar como problema de salud y cumplir los objetivos de desarrollo sostenible.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El exceso de la mortalidad, la baja reducción anual de la incidencia y los pronósticos desfavorables del incremento de la letalidad mostraron los inconvenientes en el control de la tuberculosis, lo que potencialmente compromete la eliminación de esta enfermedad.
- El incremento de la letalidad por tuberculosis pulmonar se asoció a las características individuales de los pacientes. Las debilidades se encontraron en el momento del diagnóstico, del tratamiento y en el seguimiento de los pacientes.
- Los casos sociales con comorbilidades y las dificultades de la atención médica constituyeron los factores de riesgo predictores de la letalidad por tuberculosis pulmonar, los cuales son modificables y su control aseguraría la calidad de la atención de los enfermos por los servicios de salud.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Presentar a las autoridades del sector salud los resultados de la investigación, para la toma de decisiones con vistas a la reducción de la letalidad y promover la confección de las guías de práctica clínica con vistas a la eliminación de la tuberculosis.

- Fortalecer la formación de pregrado y la superación profesional en los aspectos relacionados con el diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y seguimiento del enfermo de tuberculosis pulmonar.

- Aunque existan contingencias epidemiológicas, priorizar las acciones del Programa de Control de la Tuberculosis, así como fomentar investigaciones en el análisis de los errores médicos de los fallecidos, con vistas a la eliminación de la enfermedad.

- Enfatizar la promoción de salud y la prevención de la enfermedad en la población y en los actores sociales, con el apoyo del equipo de salud y de promoción de cada territorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramón-Pardo P, Del Granado M, Gerger A, Canela Soler J, Mir M, Armengol R, et al. Epidemiology of tuberculosis in the Americas: the Stop TB strategy and the millennium development goals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Aug;13(8):969-75.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Qué es DOTS/TAES? Guía para comprender la estrategia de lucha antituberculosa recomendada por la OMS y conocida como estrategia DOTS/TAES. El Salvador. Washington: OPS/OMS;2000.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2013 [Internet]. Geneva: Who; 2014 [cited 2015 Mar 20]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
4. Lönnroth K. Towards the ultimate goal of global TB elimination -progress and challenges [Internet]. Geneva: Who; 2016 [cited 2017 Dec 21]. Available from: <https://bc.lung.ca/sites/default/files/media/Progress%2C%20Challenges%20Toward%20the%20Goal%20of%20Global%20TB%20Elimination.pdf>.
5. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: A systematic review. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Apr [cited 2014 Feb 24]; 6(4): e17601. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=10.1371/journal.pone.0017601.

6. World Health Organization. United Nations Statistical Division. Millennium development goals indicators [Internet]. Geneva: Who; 2014 [cited 2017 Jul 14]. Available from: http://millenniumindicators.un.org/unsd/mi/mi_goals.asp.
7. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing [Internet]. Geneva: Who; 2006 [cited 2017 Jul 18]. Available from: <https://www.who/htm/tb/2006.362>.
8. World Health Organization. The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals [Internet]. Geneva: Who; 2006 [cited 2016 Jul 6]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69241/1/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf.
9. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2006–2015 [Internet]. Geneva: Who; 2006 [cited 2016 Jul 6]. Available from: <https://www.who/htm/tb/2006.35>.
10. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis [Internet]. Geneva: Who; 2010 [cited 2016 Jul 6]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44437/1/9789241500340_eng.pdf.
11. Pan American Health Organization. Regional plan for tuberculosis control, 2006–2015 [Internet]. Washington DC, USA: PAHO; 2006 [cited 2016 Mar 10]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=comdocman&task=doc_view&gid=24131&Itemid=270&lang=en.

12. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2014 [Internet]. Geneva: Who; 2015. [cited 2016 Jul 6]. Available from: <https://www.who.int/tb/en/>.
13. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2016 [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [citado 15 Sep 2017]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016executive_summary_es.pdf?ua=1.
14. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible [Internet]. Naciones Unidas; 2016 [citado 15 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>.
15. Organización Mundial de la Salud. Programa mundial contra la tuberculosis. La estrategia fin de la tuberculosis [Internet]. Ginebra: OMS; 2015 [citado 15 Sep 2017]. Disponible en: http://www.who.int/tb/Spanish_EndTBStrategy.pdf.
16. World Health Organization. Global strategy and target TB prevention, care and control after 2015 [Internet]. [cited 2016 Jul 12]. Available from: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/es/.
17. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional sobre el desarrollo sostenible y la salud en Las Américas [Internet]. Washington DC. OPS; 2013 [citado 5 Ago 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=comdocman&task=doc_view&gid=21428&Itemid=270&lang=en.
18. World Health Organization. Adelaide Statement, II Implementing the Sustainable Development Agenda through good governance for health and wellbeing: building on the experience of Health in All Policies [Internet]. Geneva: Who; 2017 [cited 2017 Oct 16]. Available from:

- http://www.who.int/social_determinants/SDH-adelaide-statement-2017.pdf?ua=1.
19. Herrero MB, Carbonetti A. La mortalidad por tuberculosis en Argentina a lo largo del siglo XX. *Hist Cienc Saude-Manguinhos* [Internet]. 2013 abr-jun [citado 15 Mar 2016]; 20(2):521-536. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v20n2/0104-5970-hcsm-20-02-00521.pdf>
 20. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis y poblaciones vulnerables: desafíos [Internet]. [actualizado 2017; citado 4 Abr 2017]. Disponible en: http://www.who.int/tb/poblaciones_vulnerables/es/.
 21. Hernández-Garduño E, Huitrón-Bravo G. Delay in tuberculosis diagnosis and treatment: what about smear and mycobacteriological status? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(7):993–994.
 22. Traebert J, Nunes Ferrer GC, Otilia Nazário N, Ceola Schneider IJ, da Silva RM. Tendência temporal da morbidade e mortalidade por tuberculose no estado de Santa Catarina, Brasil, no período entre 2002 e 2009. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2012 Nov-Dec [citado 16 Abr 2014]; 38(6). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000600014.
 23. Rodríguez-Valín E, Villarrubia Enseñat S, Díaz García O, Martínez Sánchez EV. Factores de riesgo asociados a los resultados potencialmente insatisfactorios y a la mortalidad durante el tratamiento antituberculoso en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2015; 89(5):459-470.

24. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care and social development. *Lancet*. 2010 May; 375(9728):1814-29.
25. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34:271-86.
26. Ministerio de Salud Pública. Programa para el control epidemiológico de la tuberculosis, En: Estudios sobre Tuberculosis pulmonar. Unidad 210-04, Mario Reguera Gómez. Empresa consolidada de Artes Gráficas. La Habana. Cuba 1963.
27. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Normas y Procedimientos [Internet]. La Habana: ECIMED; 1999 [citado 1 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/manual.pdf>.
28. Armas L, González E, Marrero A. Cambio en la definición de casos de tuberculosis en el programa de control de la enfermedad. *BOL IPK*. 1994; 4(49):483-4.
29. Organización de Naciones Unidas. Fondo Mundial de lucha contra el sida, la tuberculosis y la malaria. Proyecto Fortalecimiento del Programa de Control de la Tuberculosis en la República de Cuba. 2009-2011 [Internet]. [citado 2 Feb 2015]. Disponible en: <https://www.theglobalfund.org/en/portfolio/#tab2>.
30. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Normas y Procedimientos [Internet]. La Habana: ECIMED; 2013 [citado 27 Ene 2016]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa_2015.pdf.

31. González Ochoa E, Borroto Gutiérrez S, Díaz Bacallao C, López Serrano E. Mortalidad por tuberculosis en Cuba.1902-1997. Rev Cub Med Trop. 2003;55(1):5-13.
32. Marrero Figueroa A. Veinte años después de la declaración de la tuberculosis por la OMS, como una emergencia de salud pública mundial. [editorial]. Rev Cub Hig y Epid [Internet]. 2014 [citado 2 Mar 2016]; 52(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
33. Marrero A, Caminero JA, Rodríguez R, Billo NE. Towards elimination of tuberculosis in a low income country: the experience of Cuba. Thorax 2000; 55:39-45.
34. González Ochoa E, Armas L, Llanes MJ, Progress towards tuberculosis elimination in Cuba. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11(4):405-11.
35. Organización Panamericana de la Salud. VI Reunión Regional de países de baja prevalencia de TB en las Américas. Eliminación de la tuberculosis como problema de Salud Pública. Santiago de Chile [Internet]. Washington OPS; 2013 [citado 18 Mar 2016];52(1). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=24865&lang=en.
36. González Ochoa E, Risco Oliva GE, Borroto Gutiérrez S, Perna González A, Armas Pérez L. Tuberculosis mortality trends in Cuba. 1998 to 2007. MEDICC Review. 2009;11(1):42-47. Available from: http://www.medicc.org/mediccreview/articles/mr_75.pdf

37. Martínez Portuondo AI, Armas Pérez L, González Ochoa E. El diagnóstico por autopsia en Ciudad de La Habana como indicador del programa de control de la tuberculosis. 1998-2002. Rev Esp Salud Pública. 2007;81(2): 221-5.
38. Martínez Portuondo AI, Hurtado de Mendoza Amat J, González Ochoa E. Valor del diagnóstico de la tuberculosis pulmonar por autopsia en Cuba [Internet]. 2012 [citado 15 Oct 2015]; 11(1). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rhab/rhcmv11n1.htm>.
39. De Mendoza Amat JH, Álvarez Santana R, Borrajero Martínez I. Discrepancias diagnósticas en las causas de muerte identificadas en autopsias. Cuba 1994-2003. Cuarta parte. Patología Rev Latinoam. 2010; 48(1):3-7.
40. De Mendoza Amat JH. Autopsia en Cuba en el siglo XXI. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2007 [citado 15 Oct 2012]; 36(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
41. Dirección de Estadísticas, Dirección Provincial de Salud. Informe estadístico 2000-2012. La Habana: 2013.
42. Zacca Peña E, Gran Álvarez MA, Martínez Morales MA, Fernández Viera MR. Calidad de las estadísticas de mortalidad en Cuba según cuantificación de causas de muerte imprecisas. Rev Cub Salud Pública. 2010; 36(2):102-108.
43. Walter Ledermann D. La tuberculosis antes del descubrimiento de Koch. Rev Chil Infectol. 2003; 20(supl):46-47.

44. Moreno Altamirano L. Desde las fuerzas mágicas hasta Roberto Koch: Un enfoque epidemiológico de la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2004;17(2):117-125.
45. Parry C, Davies PD. The resurgence of tuberculosis. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser.* 1996; 25:23-26S.
46. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J.* 2007; 29:423–427.
47. World Health Organization. Tuberculosis control programme, In: Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and the Executive Board [Internet]. 3rd ed. Vol III. Geneva: Who; 1993 [cited 2016 Abr 2]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/79012?locale=es&null>.
48. Sharma SK, Liu JJ. Progress of DOTS in global tuberculosis control. *Lancet.* 2006; 367:950–952.
49. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2015 [Internet]. Geneva: Who; 2016 [cited 2017 March 21]. Available from: <https://www.who.int/tb/en/>.
50. Korenromp EL, Bierrenbach AL, Williams BG, Dye C. The measurement and estimation of tuberculosis mortality. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):283-303.
51. Organización Panamericana de la Salud. Informe VII Reunión Regional de países de baja prevalencia de TB en las Américas Bogotá, Colombia [Internet] Washington OPS; 2015 [citado 12 Jul 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=34741&Itemid=270&lang=en.

52. Yung-Feng Y, Muh-Yong Y, Yi-Ping L, Hsiu-Chen S, Lan-Huei L, Pesus C, et al. Directly observed therapy reduces tuberculosis-specific mortality: A population-based follow-up study in Taipei, Taiwan. PLoS One [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 2]; 8(11). Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0079644.
53. Shuldiner J, Leventhal A, Chemtob D, Mor Z. Mortality of tuberculosis patients during treatment in Israel, 2000–2010. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18(7):818-823.
54. Lönnroth K, Corbett E, Golub J, Godfrey-Faussett P, Uplekar M, Weil D, et al. Systematic screening for active tuberculosis: rationale, definitions and key considerations. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(3):289–298.
55. Cortés Falla C. Fondo Mundial de lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria, PNUD Cuba. Tuberculosis y determinantes sociales; una propuesta para un tratamiento integral de una antigua enfermedad [Internet]. PNUD, LA Habana; 2013 [citado 12 Ene 2015]. Disponible en: www.cu.undp.org/.
56. Arocha Mariño C. La economía y la Salud Pública en Cuba en la década de 1940. Rev Cub Salud Pública 2000;26(2):128-133.
57. Serpa I, Alonso Hernández R. Evolución histórica del municipio Marianao: contexto en que se desarrolla la lucha antituberculosa. Rev Cub Med Trop. 2003;55(1):61-64.
58. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2014. [Internet]. La Habana: MINSAP; 2015 [citado 25 Feb 2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2013_edici%C3%B3n_2017.pdf.

59. Mathers CD, Ma Fat D, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. Bull World Health Organization [Internet]. 2005 [cited 2015 Oct 15]; 83(3). Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/83/3/mathers0305abstract/en/>.
60. De Mendoza Amat JH. La autopsia como fortaleza del sistema de salud de Cuba [Internet]. Rev Cubana Salud Pública. 2016 [citado 2 Jul 2017];42(2):321-331. Disponible en: <http://rea.uninet.edu/ojs>.
61. González Ochoa E, González Díaz A, Armas Pérez L, Llanes Cordero MJ, Marrero Figueroa A, Suárez Alvarez L et al. Tendencia de la incidencia de tuberculosis en Cuba: lecciones aprendidas en 1991-1994 y su trascendencia en 2004-2012. Rev Cub de Med Trop. [Internet]. 2015 [citado 2 Jul 2017]; 67(1):122-138. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000100012
62. Llanes Cordero MJ, Armas Pérez L, González Ochoa E, Lazo Álvarez MA, Carreras Corzo L, Mathys F, et al. Tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, peculiaridades de su frecuencia en Cuba 1992-2002. Rev Cub Med Trop [Internet]. 2006 [citado 16 Abr 2015]; 58(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602006000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
63. Sevy Court J, Peláez Sánchez O, Arteaga Yero A, Armas Pérez L, Borroto Gutiérrez S, González Ochoa E. Tuberculosis en la Ciudad de la Habana 1995-1999. Rev Saúd Púb. 2003;37(3):326-332.

64. Sevy Court J, Machado Molina D, Armas Pérez L, Peralta Pérez M, Carreras Corzo L, Sánchez de la Osa R et al. Una alternativa para mejorar el diagnóstico de la tuberculosis con baciloscopia negativa y otros problemas broncopulmonares en Cuba. Arch Bronconeumol. 2008; 44(11):604-10.
65. Paz García de la Osa M, García Silvera E, Solano Leal M, Milanes Virelles MT. Respuesta terapéutica en enfermos con tuberculosis multidrogorresistente. Rev Cub Med Trop [Internet]. 2012 [citado 2 Ene 2014]; 64 (2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0375-07602012000200005&lng=es&nrm=iso>.
66. Heymann D L- El control de las enfermedades transmisibles. 18 ed. No. 613. Washington, OPS: 2005.
67. Dorronsoro LT. Microbiología de la tuberculosis. Anales Sis San Navarra, Pamplona [Internet]. 2007 [citado 2 Feb 2014]; 30 (2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272007000400006>.
68. Vecchiola HM. Mycobacterium tuberculosis. Rev Chil Infect. 2010; 27(6):539-540.
69. Markh Beers, Ed in chef. El Manual Merck. Diagnóstico y tratamiento. 11^a ed. España; Elsevier,2007. Sección 14. Enfermedades Infecciosas, Capitulo 179, Micobacterias;1651-1668.
70. Olivares N, Vila A, Moya A, Sarmientos ME, Acosta A, Mohd N. Papel de los anticuerpos en la protección contra Micobacterium tuberculosis. VacciMonitor [Internet]. 2006 [citado 2 Jun 2015]; 15 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-028X2006000300004&script=sci_arttext&tlng=en.

71. Infectious Diseases En: Thomas M, Habermann, Amit K, Ghosh (Eds). Mayo Clinic Internal Medicine Concise Textbook [Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2008 [cited 2014 May 3]. Available from: www.informahealthcare.com.
72. García MA, Sarmiento ME, Acosta A. La inmunidad antituberculosa y su aplicación en el desarrollo de candidatos vacunales. Vaccimonitor. [Internet]. 2009 [citado 14 Ene 2015];18(1):25-34. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v18n1/vac05109.pdf>.
73. Álvarez N, Borrero R, Reyes F, Camacho F, Mohd N, Sarmiento ME, et al. Mecanismos de evasión y persistencia de Mycobacterium tuberculosis durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente. Vaccimonitor [Internet]. 2009 [citado 14 Ene 2015]; (18)3. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v18n3/vac04309.pdf>.
74. Josephine E, Curtiss C, Haydel SE. Molecular genetics of Mycobacterium tuberculosis pathogenesis. 2006;57:517-49.
75. Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. Anales Sis San Navarra, Pamplona [Internet]. 2007 [citado 2 Ene 2014]; 30 (2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272007000400002>.
76. Yamamoto A, Tsuchiya K, Kusajima K, Shimoide H, Nunomura M, Hebisawa A. Study on clinico-pathological features of active pulmonary tuberculosis found at autopsy in a general hospital. Kekkaku. 2009;84(2): 71-8.
77. Punia RS, Mundi I, Mohan H, Chavli KH, Harish D. Tuberculosis prevalence at autopsy: a study from North India Trop. 2012;42 (1):46-7.

78. Kim L, Moonan PK, Yelk Woodruff RS, Kammerer JS, Haddad MB. Epidemiology of recurrent tuberculosis in the United States. 1993-2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):357-60.
79. Iseman MD, Tuberculosis, En: Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicine*. 23rd ed Saunders. Elsevier. United States of America; 2007.
80. Gala González A, Oropesa González L, Armas Pérez L, González Ochoa E. Tuberculosis por municipios y sus prioridades, Cuba. 1999-2002. *Rev Cub Med Tropical*. 2006;58(1):1-6.
81. Benítez Cordero Y, Marcheco Teruel B. Susceptibilidad genética a enfermedades infecciosas: un reto para la medicina genómica. [editorial] *Rev Cubana de Genética Comunitaria* [Internet]. 2011 [citado 5 Sep 2015]; 5(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2011/cgc111a.pdf>.
82. Rao VG, Gopi PG, Bhat J, Yadav R, Selvakumar N, Wares DF. Selected risk factors associated with pulmonary tuberculosis among Saharia tribe of Madhya Pradesh, Central India. *European Journal of Public Health* [Internet]. 2011 [cited 2015 Mar 2]; 21 (3). Available from: doi: 10.1093/eurpub/ckr009.
83. Lannroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis a systematic review. *BMC Public Health* [Internet]. 2008 [cited 2016 May 2]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/289>.
84. Nava-Aguilera E, Andersson N, Harris E, Mitchell S, Hamel C, et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13 (1): 17-26.

85. Sánchez-Barriga J. Tendencias de mortalidad y riesgo de muerte por tuberculosis pulmonar en las 7 regiones socioeconómicas y los 32 estados de México. 2000-2009. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(1):16–23.
86. Zhang H, Huang F, Chen W, DU X, Zhou MG, Hu J, et al. Estimates of tuberculosis mortality rates in China using the disease surveillance point system. 2004-2010. *Biomed Environ Sci*. 2012;25(4):483-8.
87. Arraes de Alencar R, Pessoa MF, Souza W, Montar UR, Diniz GTN et al. Is it better to be rich in a poor area or poor in a rich area? A multilevel analysis of a case–control study of social determinants of tuberculosis. *Int J Epidemiol*. 2009; 38:1285–1296.
88. Yen Y-F, Yen M-Y, Shih H-C, Hu B-S, Ho B-L, Li L-H, et al. Prognostic factors associated with mortality before and during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(10):1310-1316.
89. Horne DJ, Hubbard R, Narita M, Exarchos A, Park DR, Goss CH. Factors associated with mortality in patients with tuberculosis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 [cited 2015 May 2]. Available from: doi: 10.1186/1471-2334-10-258.
90. Datiko DG, Lindtjørn B. Mortality in successfully treated tuberculosis patients in southern Ethiopia: retrospective follow-up study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;14(7):866-87.
91. Kattan JA, Sosa LE, Lobato MN. Tuberculosis mortality: death from a curable disease. Connecticut, 2007-2009. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16 (12):1657-62.
92. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Ouedraogo G, Gerbaud L, Meurice JC. Smoking and active tuberculosis. *Rev Mal Respir*. 2012;29(8):978-93.

93. Jee Sun H, Golub Jonathan E, Jo J, Ohrr H, Samet J M. Smoking and Risk of tuberculosis incidence, mortality and recurrence in South Korean men and women. *Am J Epidemiol.* 2009 Dec 15;170(12):1478-85.
94. Bonacci RA, Cruz-Hervert LP, García-García L, Reynales-Shigematsu LM, Ferreyra-Reyes L, et al. Impact of cigarette smoking on rates and clinical prognosis of pulmonary tuberculosis in Southern Mexico. *J Infect.* 2013; 66 (4):303-12.
95. Suzuki H, Hikiji W, Tanifuji T, Abe N, Fukunaga T. Medicolegal death of homeless persons in Tokyo Metropolis over 12 years (1999-2010). *Leg Med.* 2013;15(3):126-33.
96. Büyük Y, Uzün I, Eke M, Cetin G. Homeless deaths in Istanbul, Turkey. *J Forensic Leg Med.* 2008;15(5):318-21.
97. Bernabé-Ortiz A. Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú. *Rev Chil Infect.* 2008;25(2):104-107.
98. Nguyen T, Hamilton CD, Xia Q, Stout JE. Mortality before or during treatment among tuberculosis patients in North Carolina. 1993-2003. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(2):257-262.
99. Faurholt-Jepsen D, Range N, Pray God G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Health [Internet].* 2013 [cited 2015 Jan 13]; 18 (7). 822-9. Available from: doi: 10.1111/tmi.12120.
100. Millet JP, Orcau A, Rius C, Casals M, García de Olalla P et al. Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: A population-

- based cohort study. PLoS One [Internet]. 2011 [cited 2014 Jan 14]; 6 (9): e25315. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0025315
101. Xu X, Liu J-H, Cao S-Y, Zhao Y, Dong X-X et al. Delays in care seeking, diagnosis and treatment among pulmonary tuberculosis patients in Shenzhen, China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(5):615-620.
 102. Thakur R, Murhekar M. Delay in diagnosis and treatment among TB patients registered under RNTCP Mandi, Himachal Pradesh, India 2010. *Indian J Tuberc*. 2013;60(1):37-45.
 103. Stanis Schmaltz CA, Santoro-Lopes G, Lourenço MC, Morgado MG, Velasque LS et al. Factors impacting early mortality in tuberculosis/HIV patients: differences between subjects naïve to and previously started on HAART. PLoS One [Internet]. 2012 [cited 2014 Jan 14]; 7 (9): e45704. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0045704.
 104. Tabarsi P, Chitsaz E, Moradi A, Baghaei P, Farnia P, et al. Treatment outcome, mortality and their predictors among HIV-associated tuberculosis patients. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2012 [cited 2014 Jan 12]; 23(9): e1–e4. Available from: doi: 10.1258/ijsa.2009.009093.
 105. Organización Mundial de la Salud. Subsanan las desigualdades en una generación. Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud. Resumen analítico del informe final. [Internet]. Ginebra: OMS;2008 [citado 18 Ene 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69830/1/WHO_IER_CSDH_08.1_spa.pdf.

106. Valeria Alonso R P, Barrera L, Ritacco V. Falso diagnóstico de tuberculosis por cultivo. *Medicina* [Internet]. 2007 [citado 2 enero 2013]; 67 (3). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/SciELO.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802007000300013&lang=pt.
107. Nigorikawa H, Kazama H, Miyokawa S, Kashiwa M, Tanaka M, et al. Contact investigation using QuantiFERON-TB Gold test to evaluate TB exposure in 61 subjects in a hospital setting--(1). Outline of the outbreak and its clinical picture. *Kekkaku*. 2012 Oct;87(10):635-40.
108. Victorino Farga C. Nuevos desafíos en tuberculosis. *Rev Chil Enf Respir* [Internet]. 2011 [citado 15 Ene 2013];27(2):161-168. Disponible en: doi: [10.1371/journal.pone.0025315](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025315).
109. Organización Panamericana de la Salud. Implementación y aplicación costo-efectiva del sistema cerrado de PCR en tiempo real (RT-PCR) Xpert-MTB/Rif® avalado por OMS para la detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y resistencia a rifampicina [Internet]. Washington: OPS. 2013 [citado 2 Feb 2014]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13051.
110. Herráez O, Asencio-Egea MA, Huertas-Vaquero M, Carranza-González R, Castellanos-Monedero J et al. Estudio de coste-efectividad del diagnóstico microbiológico de tuberculosis mediante geneXpert MTB/RIF®. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35:403-10.
111. Díaz R, Gómez RI, Restrepo E, Rumbaut R, Sevy-Court J, et al. Transmission of tuberculosis in Havana, Cuba: A molecular epidemiological study by IS6110

- restriction fragment length polymorphism typing. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001; 96(4):437-443.
112. González Díaz A, Battaglioli T, Díaz Rodríguez R, Goza Valdés R, González Ochoa E, Van der Stuyft P. Molecular epidemiology of tuberculosis in Havana, Cuba 2009. *Trop Med Int Health*. [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 11]. 20(11):1534-1542. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12569/full>.
113. Borgdorff MW, van Soolingen D. The re-emergence of tuberculosis: what have we learnt from molecular epidemiology? *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(10):889-901.
114. Vluggen C, Soetaert K, Groenen G, Wanlin M, Spitaels M, et al. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Brussels. 2010–2013. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 2] 12(2): e0172554. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172554>.
115. Díaz R, Goza R, Montoro E. Variable number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Havana, Cuba. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11): S278.
116. Montoro Cardoso E, Díaz Rodríguez R, Lemus Molina D, Mederos Cuervo L, Valdés Hernández I, et al. El Laboratorio Nacional de Referencia y su contribución a la eliminación de la tuberculosis en Cuba. *Rev Cub Salud Pública* [Internet]. 2012 [citado 18 Oct 2014]; 38 (2): 214-229. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662012000200004&lng=en.

117. Lönnroth K, Battista Migliori G, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015; 45:928–952.
118. Walter Ledermann D. La tuberculosis después del descubrimiento de Koch. *Rev Chil Infectol*. 2003; 20 (supl):48-50.
119. Cegielski JP, Griffith DE, Mc Gaha PK, Wolfgang M, Robinson CB, et al. Eliminating tuberculosis one neighborhood at a time. *Rev Panam Salud Publica*. 2013 Oct; 34(4):284-94.
120. Mitruka K, Winston CA, Navin TR. Predictors of failure in timely tuberculosis treatment completion. United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16 (8):1075-82.
121. Sandgren A, Hollo V, Huitric E, Ködmön C. Epidemiology of tuberculosis in the EU/EEA in 2010 - Monitoring the progress towards tuberculosis elimination. *Eur J Microbiol Immunol*. 2012 Dec; 2(4): 292-6.
122. Al-Maniri A, Al-Rawas O, Al-Tuhami H, Eriksson B, Diwan VK. Towards the elimination of tuberculosis in a developing country: 25 years of tuberculosis control in Oman. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Feb; 11(2): 175-80.
123. Díaz Hernández O, Gómez Murcia PR, Paredes Díaz R, Morales Cardona M, Torres Sánchez E. Evaluación del programa de control de la tuberculosis. Municipio Cárdenas 2001-2008. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2011 [citado 4 Oct 2014]; 33 (2). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol2%202011/tema08.htm>.

124. Garrote Rodríguez I, Gómez Murcia P, Díaz Hernández O, Domínguez León SI, Morales Cardona M. Evaluación de los indicadores epidemiológicos del programa de la tuberculosis. Municipio Matanzas, 2000-2006. Rev Méd Electrón [Internet]. 2011 [citado 4 Oct 2014];33(2). Disponible en: [http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol2%202011/tema05.htm2011;33\(2\)](http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol2%202011/tema05.htm2011;33(2)).
125. García de la Rosa RD, Davis Norales A, Rodríguez Rodríguez O, González Ochoa E. Control de la calidad del seguimiento de contactos de tuberculosis en Camagüey. MEDISAN [Internet]. 2014 [citado 2 Ene 2015]; 18 (3):355. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol18_3_14/san08314.pdf.
126. Rosado Candelaria S, Godínez Llanes L, María Ranero V. Evaluación del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en Bauta. Rev Cub Hig Epidemiol [Internet]. 2014 [citado 2 Ene 2016]; 52 (1):98-105. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hie/v52n1/hig09114.pdf>.
127. Duarte Grandales S, Toledano Grave de Peralta Y, Lafargue Mayoz D, Del Campo Mulet E, Cuba García M. Calidad de la ejecución del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en el Policlínico Universitario "José Martí". MEDISAN [Internet]. 2013; [citado 18 Feb 2014] 17 (5). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol17_5_13/san08175.pdf.
128. Miranda Quintana OM, Becerra Licor M, Gómez NE, Fleitas Pérez O. Evaluación del conocimiento sobre control de la tuberculosis en médicos de la familia del municipio Ciego de Ávila. MEDICIEGO [Internet]. 2014 [citado 13 Ene 2015]; 20 (Supl,1) Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol20_no2_14/Originales/T7.html.

129. Pacheco González JP, Gaimetea Castillo C, Morffi García IC, Delgado Pérez M y Cabrera Álvarez EN. Análisis y predicción de la incidencia de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva en Cienfuegos. Medisur [Internet]. 2014 [citado 15 Mar 2016]; 12 (5). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2868>.
130. Luis IP, Martínez S, Alvarez A. Community engagement personal responsibility and self help in Cuba's health system reform. MEDICC Review [Internet]. 2012 [cited 2016 Oct 20];14(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1555-79602012000400010>.
131. Luis-González IP. Personal responsibility in Cuba's Universal Health Model. MEDICC Review [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 11];19. Available from: www.medicc.org/mediccreview/pdf.php?lang=&id=595.
132. Martínez Portuondo AI, Blanco M, Nussa D, Rodríguez Vargas L, Borrego H, Llerena Díaz Y, González Ochoa E. La variabilidad de la Tuberculosis del 2000 al 2015. Informe técnico. FCM FA. 2016. La Habana.
133. Martínez Portuondo AI, Sotomayor Montero M, Martínez Delgado Y Blanco M, Nussa D, Rodríguez Vargas L, Borrego H, Montero Silva RM, González Ochoa E. FCM FA. La letalidad de la tuberculosis pulmonar relacionada con el tratamiento. Informe técnico. 2016. La Habana.
134. Martínez Portuondo AI, Sotomayor Montero M, Martínez Delgado Y, Báez Mendoza CD, Blanco M, Nussa D, González Ochoa E. Los factores de riesgo que influyen en la letalidad de la tuberculosis pulmonar. Informe técnico. FCM FA. 2016. La Habana.

135. Oficina Nacional de Estadísticas, Seguridad y asistencia social en CIFRA, Cuba 2010, Edición [Internet]. Mayo 2011 [citado 5 mayo 2016]. Disponible en: <http://www.one.cu/>.
136. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades. 9th ed; 1975.
137. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10ª ed. Publicación Científica No. 554 Washington, D.C. OPS. 1995.
138. Oficina Nacional de Estadísticas. Censo 2002 [Internet]. ONE: Cuba; 2004 [citado 10 octubre 2013]. Disponible en: [http://www/one](http://www.one).
139. Astrain Rodríguez ME. Indicador Mortalidad. Cap. III. En: Martínez Calvo S, Análisis de la Situación de Salud, Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 2004.
140. Coutin Marie G, Hernández González PL, Columbié Pileta M. Tuberculosis pulmonar. Análisis de la serie y obtención de pronósticos, Cuba, 1996 – 2004. Reporte Técnico de Vigilancia [Internet]. 2006 [citado 10 Oct 2013];11(5). Disponible en: <http://temas.sld.cu/vigilanciaensalud/?s=Tuberculosis+pulmonar.+An%C3%A1lisis+de+la+serie+y+obtene%C3%B3n+de+pron%C3%B3sticos.+Cuba%2C+1996++2004>.
141. Rothman KJ. Epidemiología moderna. (Traducido original “Modern Epidemiology”). Editorial Díaz de Santos S.A; 1987.
142. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Epidemiología básica. Washington: OPS. OMS. 2da Edición. 2008.

143. Moreira CM, Zandonade E, Reynaldo D, Maciel EL. Tuberculosis-related mortality in the state of Espirito Santo, Brazil. 1985-2004. *J Bras Pneumol*. 2008 Aug;34(8):601-6.
144. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *The Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(10):904-910.
145. Peláez O, Guzmán MG, Kourí G, Pérez R, San Martín JL, Vázquez S et al. Dengue 3 Epidemic, Havana, 2001. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2004 [cited 2018 Jun 21] 10(4): 719–722. Available from: doi: 10.3201/eid1004.030271
146. Balaguer. JR. Dengue Outbreak in Cuba, 2006. *EID. Weekly Updates. Emerging and Reemerging Infectious Diseases. Region of the Américas* [Internet]. 2006 [cited 2018 Jun 21];3(1). Available from: [http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Dengue Outbreak Cuba 241006.pdf](http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Dengue%20Outbreak%20Cuba%20241006.pdf)
147. Martínez Pérez JL, Rodríguez Acosta CR, Sarduy Paneque MA. Tuberculosis pulmonar, Hospital Neumológico Docente Benéfico Jurídico. Años 2007 al 2009. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2011; 70(3):157-64.
148. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Nagelkerke N. Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993–1995. *Eur Respir J*. 1998; 11:816–820.
149. Kolappan C, Subramani R, Karunakaran K, Narayanan PR. Mortality of tuberculosis patients in Chennai, India. *Bull World Health*. 2006; 84:555–560.
150. Pina JM, Domínguez A, Alcaide J, Álvarez J, Camps N, et al. Exceso de mortalidad por tuberculosis y factores asociados a la defunción en una cohorte

- anual de enfermos diagnosticados de tuberculosis. *Rev Clin Esp.* 2006;206 (11):560-55.
151. Organización Panamericana de la Salud. El control de la TB en grandes ciudades de Latinoamérica y el Caribe. Lecciones aprendidas [Internet]. Washington: OPS; 2017 [citado 17 Feb 2018] Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/33988>.
 152. Prasada A, Rossa A, Rosenberga P, Dye C. A world of cities and the end of TB. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 12]; 110: 151–152. Available from: doi:10.1093/trstmh/trw00.
 153. Díaz R, González Y, Goza R, Lemus D, Montoro E. Genotyping of multidrug-resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Cuba. 2000-2008. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12): S368.
 154. Saraceni V, King BS, Cavalcante SC, Golub JE, Lauria LM, et al. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):769–772.
 155. Mabunda TE, Ramalivhana NJ, Dambisya YM. Mortality associated with tuberculosis/HIV co-infection among patients on TB treatment in the Limpopo province South Africa. *Afr Health Sci.* 2014 Dec;14(4):849-54.
 156. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. V Reunión de países de baja prevalencia de TB de Las Américas. San Juan. Puerto Rico. 3 y 4 marzo de 2011. [Internet]. Washington: OPS/OMS; 2011 [citada 5 Oct 2013]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com._docman&task=doc_download&gid=14921&Itemid=.

157. Mota Xavier MI, Lima Barreto M. Tuberculosis in Salvador Bahia, Brazil, in the 1990s. *Cad Saúde Pública*. 2007;23 (2): 445-453.
158. Manjareeka M, Nanda S. Prevalence of HIV infection among tuberculosis patients in Eastern India. *J Infect Public Health*. 2013 Oct; 6(5): 358-62.
159. Martinson NA, Karstaedt AV, Francois WD, Tanvier O, King P, et al. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: An autopsy study. *AIDS*. 2007;21(15): 2043-2050.
160. Reyes Corcho A. Tuberculosis y SIDA en Cuba. Aspectos clínicos más relevantes. [tesis doctoral]. La Habana: Ciencias Médicas; 2007.
161. Miranda Gómez O, Fariñas Reinoso AT, Coutín Marie G, Nápoles Pérez M, Lara Fernández H et al. Comportamiento de la epidemia de VIH Cuba. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2012 [citado 5 Sep 2014]; 34(1). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol1%202012/tema02.htm>.
162. Alegret Rodríguez M, Grau Abalo R, Rodríguez Rodríguez M. El enfoque espacio-temporal-contextual en el estudio del VIH-SIDA. *Rev Cubana Salud Pública [Internet]*. 2008 [citado 5 Sep 2014];34(3). Disponible en:<http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v34n3/spu04308.pdf>.
163. Baussano I, Pivetta E, Vizzini L, Abbona F, Bugiani M. Predicting tuberculosis treatment outcome in a low-incidence area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12:1441-1448.
164. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan.China. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42:281-287.

165. Bao QS, DU YH, Lu CY. Treatment outcome of new pulmonary tuberculosis in Guangzhou, China. 1993-2002: a register based cohort study. BMC Public Health [Internet]. 2007 [cited 2015 Sep 15]; 7:344. Available from: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-7-344>.
166. Low S, Ang IW, Cutter J, et al. Mortality among tuberculosis patients on treatment in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13: 328-334.
167. Shen X, Deriemer K, Yuan Z et al. Deaths among tuberculosis cases in Shanghai, China: ¿who is at risk? BMC Infect Dis [Internet]. 2009 [cited 2015 Sep 14] ;9:95. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-95>.
168. Kayigamba FR, Bakker MI, Mugisha V, De Naeyer L, Gasana M, et al. Adherence to tuberculosis treatment, sputum smear conversion and mortality: A retrospective cohort study in 48 Rwandan Clinics. PLoS One [Internet]. 2013 [cited 2014 Oct 14]; 8(9): e73501. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0073501.
169. Podlekareva DN, Grint D, Post FA, Mocroft A, Panteleev AM, et al. Health care index score and risk of death following tuberculosis diagnosis in HIV-positive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Feb;17(2):198-206.
170. Kolappan C, Subramani R, Kumaraswami V, Santha T, Narayanan PR. Excess mortality and risk factors for mortality among a cohort of TB patients from rural. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12:81-86.
171. Selig L, Guedes R, Kritski A, Spector N, Lapa E Silva JR, Braga JU et al. Uses of tuberculosis mortality surveillance to identify program errors and improve database reporting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(8):982–988.

172. Huaman MA, Henson D, Ticona E, Sterling TR, Garvy BA. Tuberculosis and cardiovascular disease: linking the epidemics, *Tropical Diseases. Travel Medicine and Vaccines* [Internet]. 2015 [cited 2016 Sep 16]; 1:10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40794-015-0014-5>.
173. Rossato Silva D, Valentini Junior DF, Mânica Müller A, Podalirio Borges de Almeida C, Tarso Roth Dalcin P. Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2013 [cited 2015 Sep 15] ;39(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000400013>.
174. Leung CC, Hui L, Lee RS, Lam TH, Yew WW, Tam CM, et al. Tuberculosis is associated with increased lung cancer mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 May; 17(5):687-92.
175. Chang TM, Mou CH, Shen TC, Yang CL, Yang MH, Wu FY, et al. Retrospective cohort evaluation on risk of pneumonia in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicine* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 5]; 95(26). Available from: <http://dx.org/10.1097/MD.00000000000004000>.
176. Van't Hoog AH, Williamson J, Sewe M, Mboya P, Odeny LO, et al. Risk factors for excess mortality and death in adults with tuberculosis in Western Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(12):1649-1656.
177. Ciglenecki I, Glynn JR, Mwinga A, Ngwira B, Zumla A, et al. Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1121–1128.

178. Kim CW, Kim SH, Lee SN, Lee SJ, Lee MK, et al. Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis.* 2012 Jul;73(1):38-47.
179. Marston BJ, De Cock KM. How can this be? Preventing death in patients with HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(5): 569–570.
180. Tweya H, Feldacker C, Phiri S, Ben-Smith A, Fenner L, et al. Comparison of treatment outcomes of new smear-positive pulmonary tuberculosis patients by HIV and antiretroviral status in a TB/HIV clinic, Malawi. *PLoSOne* [Internet]. 2013 [cited 13 Aug 2014]. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056248200>.
181. Walpola HC, Siskind V, Patel AM, Konstantinos A, Derhy P. Tuberculosis-related deaths in Queensland, Australia. 1989–1998: characteristics and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(8):742–750.
182. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(7):871–885.
183. Bigna JJ, Noubiap JJ, Agbor AA, Plottel CS, Billong SC, et al. Early mortality during initial treatment of tuberculosis in patients co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-year retrospective cohort study (2006-2013). *PLoS One.* [Internet]. 2015 Jul 27 [cited 2016 Aug 16]; 10 (7): e0132394. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0132394.
184. Adamu AL, Gadanya MA, Abubakar IS, Jibo AM, Bello MM, Gajida AU et al. High mortality among tuberculosis patients on treatment in Nigeria: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2017 [cited 2016

- May 16];17(170). Available from:
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2249-4>.
185. Diaz Jidy M. Status of HIV/TB co-infection in Cuba and strategies followed in the health care of patients with active tuberculosis and AIDS in the Institute of Tropical Medicine "Pedro Kourí". *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2010 [cited 2015 Sep 20] ;14(Supplement 1):313. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.2181>.
186. Cain KP, Anekthananon T, Burapat C, Akksilp S, Mankhatitham W, et al. Causes of death in HIV-infected persons who have tuberculosis, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb; 15 (2): 258-64.
187. Shaweno D, Worku A. Tuberculosis treatment survival of HIV positive TB patients on directly observed treatment short-course in Southern Ethiopia: A retrospective cohort study. *BMC Res Notes* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Sep 15]; 12; 5(1):682. Available from: doi: 10.1186/1756-0500-5-682.
188. Gadkowski L B, et al. HIV-specific health care utilization and mortality among tuberculosis/HIV coinfecting persons. *AIDS Patient Care and STDs*. 2009; 23(10):845-51.
189. Field N, Lim MSC, Murray J, Dowdeswell RJ, Glynn JR, et al. Timing, rates, and causes of death in a large South African tuberculosis program. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2014 [cited 2015 Sep 15]; 14: 3858. Available: doi 10.1186/s12879-014-0679-9.
190. Martínez-Portuondo AI, Armas Pérez L, Martínez Morales MA, Hechavarría Puente G. El diagnóstico de la tuberculosis por autopsia. *La Habana* 2006-

2009. BOLIPK [Internet]. 2011 [citado 10 Jul 2017]; 21(4):25. Disponible en: <http://boletines.sld.cu/ipk/2011/01/29/vol-21-no-4-2011/>
191. Rodríguez L, Borrero H, Pérez K, Salgado A, Martínez AI, et al. Mortalidad por tuberculosis (A5-A19). La Habana 2009. BOLIPK [Internet]. 2010 [citado 10 Jul 2017]; 20(51):401. Disponible en: <http://boletines.sld.cu/ipk/2010/12/25/vol-20-no-51-2010/>
192. De Riemer K, Rudoy I, Schechter GF, Hopewell PC, Daley CL. The epidemiology of tuberculosis diagnosed after death in San Francisco.1986–1995. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3(6):488–493.
193. Chiang C-Y, Lee J-J, Yu M-C, Bai K-J, Lin T-P, et al. Tuberculosis-related deaths without treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(12):1563–1565.
194. Díaz Castrillo AO, Álvarez Toste I, Fournier Gómez I M, Armas Pérez L, González Ochoa E. Diagnóstico de la tuberculosis en dos Hospitales Clínico Quirúrgicos Universitarios. Ciudad de la Habana. Julio 2004-Junio 2005. *Rev Cub de Hig y Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado 10 Jul 2017]; 47(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hie/vol47_3_09/hie07309.pdf
195. Díaz Castrillo AO, Ramos Molina D, Cruz Z, Susana R, Armas Pérez L, González Ochoa E. Demora del diagnóstico de tuberculosis pulmonar bacilosópicamente negativa en un municipio y hospitales de La Habana. *Rev Cub Med Trop* [Internet]. 2015 [citado 10 Jul 2017];67(1):1-10. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v67n1/mtr01115.pdf>
196. Resick, Causalidad en epidemiología, Editorial Ciencias Médicas, 2000.

197. Kourbatova EV, Borodulin BE, Borodulina EA, del Rio C, Blumberg HM, et al. Risk factors for mortality among adult patients with newly diagnosed tuberculosis in Samara, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1224-1230.
198. van Hest R, Story A. Tuberculosis control in homeless persons in European Union: more than words alone. *Pneumologia*. 2009; 58(2):84-7.
199. Dewan P K, Arguin PM, Kiryanova H, Kondroshova NV, Khorosheva TM, et al. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(5):598-602.
200. Díaz Castrillo AO, Dueñas Mojena D, González González MA, Barrios Grillo E, González Ochoa E. Tuberculosis en pacientes deambulantes. *MEDISAN* [Internet]. 2012 [citado 19 Dic 2014]; 16(7). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_7_12/san01712.htm.
201. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2007 [cited 2014 Dic 14]; 4(1): e20. Available from: doi: 10.1371/journal.pmed.0040020.
202. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka T S, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43 000 adult male deaths and 35 000 controls. *Lancet*. 2003; 362(9383):507-15.
203. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11(10):1049–1061.

204. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Review article risk factors for tuberculosis. *Pulmonary Medicine* [Internet]. 2013 [cited 2015 Dic 3]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/828939>.
205. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. *J Res Med Sci*. 2013 Jan; 18(1):52–55.
206. Wen CP, Chan TC, Chan HT, Tsai MK, Cheng TY, et al. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 [cited 2015 Dic 13]; 10:156. Available from: doi: 10.1186/1471-2334-10-156.
207. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Patología estructural y funcional*, 5ta edición, Madrid, Tomo I. 1977.
208. Pai M, Mohan A, Dheda K, Chi C, Wai W, et al. Lethal interaction: the colliding epidemics of tobacco and tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007; 5(3):385-391.
209. Liew SM, Khoo EM, Ho BK, Lee YK, Mimi O, et al. Tuberculosis in Malaysia: predictors of treatment outcomes in a national registry. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Jul;19(7):764-71.
210. Connell DW, Berry M, Cooke G, Kon OM. Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. *Eur Respir Rev*. 2011; 20:71–84.
211. Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Derivadas del Cuarto Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC. *Neumol Cir Torax*. Vol. 71, Suplemento 1, 2012. <http://www.medigraphic.com/neumologia>.

212. Lin HH, Murray M, Cohen T, Colijn C, Ezzati M. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD. Lung cancer and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1473-83.
213. Wu Y-C, Lo H-Y, Yang S-L, Chu D-C, Chou P (2015). Comparing the factors correlated with tuberculosis-specific and non-tuberculosis-specific deaths in different age groups among tuberculosis related deaths in Taiwan. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 5]; 10(3). Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0118929.
214. Nascimento do Prado T, Espinosa Miranda A, Mattos de Souza F, dos Santos Dias E, Fernandes Sousa LK et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2015 May 328]; 14(1):415. Available from: doi: 10.1186/1471-2334-14-415.
215. Lui G, Wong RYK, Li F, Lee MKP, Lai RWM, et al. High Mortality in Adults Hospitalized for Active Tuberculosis in a Low HIV Prevalence Setting. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [cited 2015 May 15]; 9(3): e92077. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958438/>.
216. Jonnalagada S, Harries AD, Zachariah R, Satyanarayana S, Tetali S, et al. The timing of death in patients with tuberculosis who die during anti-tuberculosis treatment in Andhra Pradesh, South India. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 [cited 2013 Aug 3]; 11:921. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/921>.
217. Shargie EB, Lindtjørn B. Determinants of treatment adherence among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Southern Ethiopia. *PLoS Med*

- [[Internet]. 2007 [cited 2015 Ago 24]; Feb;4(2): e37. Available from: doi: 10.1371/journal.pmed.0040037.
218. Nana Yakam A, Noeske J, Angumua C, Bowong S, Aimé Fono L. Management of tuberculosis patients in the urban setting: health service delivery and health care-seeking behavior. *Sante Publique*. 2013 Sep-Oct; 25(5):647-53.
219. Vree M, Houong NT, Duong BD, et al. Mortalidad and failure among tuberculosis patients who did not complete treatment in Vietnam; a cohort study. *BMC Public Health* [Internet]. 2007 [cited 2016 Sept 12]; 7:134. Available from: [https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles /10.1186/1471-2458-7-134](https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-7-134).
220. Oshi DC, Oshi SN, Alobu I, Ukwaja KN. Profile and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly in Southeastern Nigeria, 2011–2012. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 15]; 9(11): e111910. Available from: doi:10.1371/ journal.phone.0111910253.
221. Theron G, Peter J, Zijenah L, Chanda D, Mangu C, et al. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a study. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 16]; 15:253. Available from: doi: 10.1186/s12879-015-0964-2.
222. Mateus-Solarte JC, Carvajal-Barona R. Factors predictive of adherence to tuberculosis treatment, Valle del Cauca, Colombia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12(5):520–526.
223. van den Boogaard J, Msoka E, Homfray M, Kibiki GS, Heldens JJ, et al. An exploration of patient perceptions of adherence to tuberculosis treatment in Tanzania. *Qual Health Res*. 2012 Jun; 22(6):835-45.

224. Farreras Valenti P, Rozman C, Editores. Medicina Interna, 17ma. Edición. España: Elsevier; 2012.
225. Liu YC, Lin HH, Chen YS, Su IJ, Huang TS, et al. Reduced health provider delay and tuberculosis mortality due to an improved hospital program. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(1):72–78.
226. Li Y, Ehiri J, Tang S, Li D, Bian Y, et al. Factors associated with patient, and diagnostic delays in Chinese TB patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* [Internet]. 2013 [cited 2015 Sep 5]; 11:156. Available from: doi: 10.1186/1741-7015-11-156.
227. Shu W, Chen W, Zhu S, Hou Y, Mei J, et al. Factors causing delay of access to tuberculosis diagnosis among new active tuberculosis patients. *Asia Pac J Public Health* [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 13]; 4. Available from: doi: 10.1177/1010539513502523.
228. Alvarado-Guevara AT, Flores-Sandí G. Errores médicos. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2009 [citado 23 septiembre 2011];5(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/434/43411949004/>.
229. Bhatt M, Kant S, Bhaskar R. Pulmonary tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer. *South Asian J Cancer*. 2012 Jul-Sep; 1(1):36–42.
230. Osei E, Akweongo P, Binka F. Factors associated with delay in diagnosis among tuberculosis patients in Hohoe Municipality, Ghana. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 [cited 2016 May 16]; 15:721. Available from: doi: 10.1186/s12889-015-1922-z.
231. Feng J, Su W, Chiu Y, Huang S, Lin Y, Huang R. Initial Presentations Predict Mortality in Pulmonary Tuberculosis Patients - A Prospective Observational

- Study [Internet]. 2011 [cited 2015 Jun 8]. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0023715>.
232. Salinas J, Calvillo S, Caylà J, Nedel FB, Martín M, et al. Delays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Coahuila, Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(9):1193-1198.
 233. Tattevin P, Che D, Fraisse P, Gatey C, Guichard C, et al. Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(4):510-515.
 234. Sreeramareddy CT, Qin ZZ, Satyanarayana S, Subbaraman R, Pai M. Delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in India: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18(3):255-266.
 235. Meza-Palmeros JA, Sánchez-Pérez HJ, Freyermuth-Enciso G, Sánchez-Ramírez G. El gradiente socioeconómico de la mortalidad por tuberculosis en México (2004-2008). *Población y Salud en Mesoamérica* [Internet]. 2013 [citado 5 Sep 2016]; 10(2). Disponible en: <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>.
 236. Santos Neto M, Yamamura M, da Cunha Garcia MC, Paschoal Popolin M, Bandeira Rodrigues LB, et al. Pulmonary tuberculosis in São Luis, State of Maranhão, Brazil: space and space-time risk clusters for death (2008-2012). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [Internet]. 2015 [citado 5 Sep 2016]; 48(1):69-76. Disponible en: <http://https://www.researchgate.net/publication/281181281>
 237. Amere Genet A. Population attributable fraction of smoking for tuberculosis (TB) disease incidence and TB mortality in high-burden TB countries, Thesis.

- Georgia State University [Internet]. 2017 [cited 2015 Sep 17]. Available from:
http://scholarworks.gsu.edu/iph_theses/506.
238. Bhunu CP, Mushayabasa S, Smith RJ. Assessing the effects of poverty in tuberculosis transmission dynamics. *Applied Mathematical Modelling* 2012; 36:4173-4185.
239. Jiménez Hernández JM. Otriedades antropológicas de la marginalidad. *Rev Cub Antropología Catauro*. 2006; 7(13):78-91.
240. Decreto 268 del Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros [Internet]. 2006 [citado 5 Sep 2008];32(3). Disponible en:
http://www.infomed.sld.cu/sistema_de_salud/metodologica/eadulto-mayor.html.
241. Ministerio de Salud Pública. Programa de Atención al Adulto Mayor, Deambulantes [Internet]. [citado 5 Oct 2017]. Disponible en:
http://www.infomed.sld.cu/sistema_de_salud/metodologica/eadulto-mayor.html.
242. Haddad MB, Wilson TW, Ijaz K, Marks SM, Moore M. Tuberculosis and homelessness in the United States, 1994-2003. *Jama*. 2005 Jun 8; 293(22): 2762-6.
243. Organización Mundial de la Salud. 65ª. Asamblea mundial de la salud [Internet]. 2012 [citado 19 Sep 2014]. Disponible en:
www.who.int/sdhconference/background/A65_R8-en.pdf?ua=1.
244. Constitución de la República de Cuba en 1976 [Internet]. 1976 [citado 4 Feb 2017]. Disponible en:
http://www.ecured.cu/Constituci%C3%B3n_de_la_Rep%C3%ABlica_de_Cuba#Constituci.C3.B3n_de_la_Rep.C3.BAblica_de_Cuba_.281976.29.

245. Asamblea Nacional del Poder Popular, Ley No, 41, Ley de la Salud Pública. Gaceta Oficial de la República de Cuba 1983;13 de julio [Internet]. 2011 [citado 10 Ene 2014]. Disponible en: <http://legislacion.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=2>.
246. Anuario Estadístico Registros Médicos. El gasto del gobierno [Internet]. 2014 [citado 5 May 2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2014_edici%C3%B3n_2017.pdf.
247. Mare RD. Multigenerational aspects of social stratification: Issues for further research. *Research in Social Stratification and Mobility*. 2014; 35:121-128.
248. Bacallao Gallestey J, Alerm Gonzalez A, Ferrer Arrocha M. Paradigma del curso de la vida: implicaciones en la clínica, la epidemiología y la salud pública. En: *Curso de la Vida, Desarrollo Humano y Salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.
249. Louro Bernal I. La familia en la determinación de la salud. *Rev Cub Salud Pública* [Internet]. 2003 Mar [citado 11 Sep 2015]; 29(1):48-51. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662003000100007&lng=es.
250. Castell-Florit Serrate P, Gispert Abreu EA. Intersectorialidad en el contexto socioeconómico cubano y sus implicaciones en la salud de la población. *Rev Cub Salud Pública*. 2012; 38(Supl):86-92.
251. Oficina Nacional de Estadísticas. Centro de Estudios de Población y Desarrollo. Encuesta a personas con VIH/SIDA. 2012. Edición 2014 [Internet]. 2014 [citado 5 May 2016]. Disponible en: <http://www.one.cu/encuestasida.htm>.

252. Da Silva Rocha D, Ferreira Adorno RC. Abandono ou Descontinuidade do tratamento da tuberculose em Rio Branco, Acre. Saude soc [Internet]. 2012 [citado 1 Sep 2016]; 21(1):232-245. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-12902012000100022>.
253. Ramos Domínguez BN. Calidad de la atención de salud: Error médico y seguridad del paciente. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2005 Sep [citado 18 Sep 2016]; 31(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000300010&lng=es.
254. Ministerio de Salud Pública. Reglamento Hospitalario, Artículo 183. La Habana: MINSAP; 2007.
255. Arrossi S, Herrero MB, Greco A and Ramos S. Predictive factors of non-adherence to tuberculosis treatment in the metropolitan area of Buenos Aires, Argentina. Salud Colectiva [Internet]. 2012 Nov [cited 2018 Sep 17]; 8(Suppl 1):65-76. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652012000300012&lng=es.
256. Oficina Nacional de Estadísticas. Centro de Estudios de Población y Desarrollo. Encuesta Nacional sobre conocimiento, actitud y comportamiento de la población ante la tuberculosis 2009. Edición 2010 [Internet]. 2010 [citado 5 May 2016]; Disponible en: <http://www.one.cu/tb.htm>.
257. Marquetti Fernández MD, Carrazana Trujillo M, Leyva Silva M, Bisset Lazcano J. Factores relacionados con la presencia de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en dos regiones de Cuba. Rev Cubana de Med Trop. [Internet]. 2010 [citado 15

- May 2016]; 62(2):112-18. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000200005&lng=es.
258. Lemus Lago ER, Corratgé Delgado H. Cambio climático y dengue en Cuba. Rev Cub Med Gen Integ [Internet]. 2009 Dec [citado 10 Oct 2016]; 25(4):196-207. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000400019&lng=es.
259. Ortíz Bultó P, Pérez Podríguez A, Rivero Valencia A, Pérez Carreras A, Cangas JR, Lecha Estela JB. La variabilidad y el cambio climático en Cuba: potenciales impactos en la salud humana. Rev Cub Salud Pública. 2008;34(1). Disponible en:
http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0864-34662008000100008&script=sci_abstract&lng=es .
260. Guzmán MGD, Kourí GD, Pelegrino JLL. Enfermedades virales emergentes. Rev Cubana Med Trop. 2001;53(1):5-15.
261. Carnota Lauzán O. La irrupción en la gerencia de las organizaciones sanitarias del sector público. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 Sept [citado 8 Sep 2015]; 42(4). Disponible en:
<http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/862/853>.
262. Blas E, Sivasankara Kurup A, editores. Equity, social determinants and public health programmes. World Health Organization Ginebra: WHO [Internet]. 2010 [cited 2016 Sep 23]. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44289/1/9789241563970_eng.pdf.

263. Schäfer WLA, Boerma WGW, Murante AM, Sixma HJM, Schellevis FG, et al. Assessing the potential for improvement of primary care in 34 countries: a cross-sectional survey. *Bull World Health Organ.* 2015; 93:161–168. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371491/>
264. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, et al. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *American Journal of Public Health.* 2011 Apr; 101(4):654-62.
265. Nagavci BL, de Gelder R, Martikainen P, Deboosere P, Bopp M, et al. DEMETRIQ Consortium, Inequalities in tuberculosis mortality: long-term trends in 11 European countries. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2016 May 1; 20(5):574-81.

ANEXOS

ANEXO 1

<p align="center">UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS FINLAY-ALBARRAN Departamento de Salud Pública</p>					
<p align="center">LA LETALIDAD DE LA TUBERCULOSIS EN LA HABANA</p>		<p align="center">Fecha de Confección</p>		<p align="center">No. Consecutivo</p> <p align="center">_____</p>	
<p align="center">Investigación</p>		Día	Mes		Año
<p align="center"><i>Modelo recolección datos</i></p>					
<p>I. DATOS GENERALES:</p>					
<p>1.1 Nombre y apellidos</p>					
<p>1.2 Municipio: _____</p>		<p>1.3 Área de Salud: _____</p>			
<p>1.4 Historia Clínica Consultorio: _____</p>		<p>1.5 Historia Clínica Hospital: _____</p>			
<p>1.6 Dirección: _____</p>					
<p>II. CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES</p>					
<p>Ila. Características socio-demográficas</p>					
<p>2a.1 Sexo</p> <p>1. M 2. F <input type="checkbox"/></p>		<p>2a.2 Edad</p> <p>_____</p>		<p>2a.3 Color de la piel</p> <p>1. Blanca 2. Negra 3. Mestiza 4. Amarilla <input type="checkbox"/></p>	
<p>2a.4 Ocupación</p> <p>1. Trabajador 2. Estudiante 3. Jubilados 4. Ama de Casa 5. Desocupados <input type="checkbox"/></p>		<p>2a.5 Escolaridad Aprobada</p> <p>1. Primaria 2. Secundaria 3. Preuniversitaria 4. Universitaria 5. Ninguna escolaridad aprobada <input type="checkbox"/></p>		<p>2a.6 Vive solo</p> <p>1. Si 2. No <input type="checkbox"/></p>	
<p>2a.7 Índice de hacinamiento</p> <p>Número de personas que viven en la casa/Número de habitaciones de dormir <input type="checkbox"/></p>		<p>2a.8 Caso social</p> <p>1.Si 0. No <input type="checkbox"/></p>		<p>2a.9 Deambulante</p> <p>1.Si 0. No <input type="checkbox"/></p>	
<p>2a.10 Recluso</p> <p>1.Si 0. No <input type="checkbox"/></p>		<p>2a.11 Exrecluso (hasta 2 años después)</p> <p>1, Si 0, No <input type="checkbox"/></p>		<p>2a.12 Lugar donde habitaba antes del diagnóstico de TB</p> <p>1. Vivienda 2. Hogar de ancianos 3. Hogar de impedidos 4. Prisiones 5. No procede <input type="checkbox"/></p>	
<p>Ilb. Antecedentes patológicos personales</p>					
<p>2b.1 Alcoholismo</p> <p>1.Si 0. No <input type="checkbox"/></p>		<p>2b. 2 Trastornos Psiquiátricos</p> <p>1.Si 0. No <input type="checkbox"/></p>			
<p>2b.3 Tabaquismo</p> <p>1.Si 2. No 3. Exfumador <input type="checkbox"/></p>		<p>2b.4 Contacto TB</p> <p>1.Si 0. No <input type="checkbox"/></p>			

2b.5 Insuficiencia Renal Crónica 1.Si 2. No <input type="checkbox"/>		2b.6 Uso prolongado de esteroides 1.Si 0. No <input type="checkbox"/>	
IIc. Comorbilidad			
2c.1 EPOC 1.Si 0. No <input type="checkbox"/>	2c.2 Diabetes Mellitus 1.Si 0. No <input type="checkbox"/>	2c.3 Cáncer 1.Si 0. No <input type="checkbox"/>	2c.4 VIH/SIDA 1.Si 0. No <input type="checkbox"/>
2c.5 Otras enfermedades 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>		Mencione: _____	
IIId. Características del enfermo			
2d. 1 Categoría del caso 1. Caso nuevo BAAR + 2. Caso nuevo BAAR - 3. Caso nuevo Extrapulmonar 4. Retratamiento Abandono 5. Retratamiento Fracaso Terapéutico 6. Retratamiento Recaída <input type="checkbox"/>		2d.2 Caso de tuberculosis 1. Pulmonar 2. Extrapulmonar <input type="checkbox"/>	
III.CARACTERÍSTICAS DE LA ATENCIÓN MÉDICA			
3.1 Diagnóstico de TB 1. Vivo 2. Fallecido <input type="checkbox"/>		3.2 Forma del diagnóstico de TB 1. Baciloscopia directa 2. Cultivo 3. Biopsia 4. Autopsia <input type="checkbox"/> 5. Clínico-radiológica	
3.3 Definición del caso fallecido: 1. De tuberculosis <input type="checkbox"/> 2. TB como causa asociada		3.4 Lugar del fallecimiento 1. Intrahospitalario Hospital _____ <input type="checkbox"/> 2. Extrahospitalario Lugar: _____	
3.5 Lugar de primera consulta médica 1. Hospital Clínico-Quirúrgico 2. Hospital Especializado 3. Policlínico 4. Hogar de ancianos <input type="checkbox"/> 5. Hospital de reclusos	3.6 Lugar del diagnóstico de la enfermedad 1. Hospital Clínico-Quirúrgico 2. Hospital Especializado 3. Policlínico 4. Hospital de reclusos <input type="checkbox"/>	3.7 Recibió tratamiento anti tuberculoso 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>	
3.8 Duración del tratamiento: <input type="checkbox"/>	3.9 Adherencia al tratamiento 1. Buena 0. Baja <input type="checkbox"/>	3.10 Error diagnóstico 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>	
3.11 Tratamiento de enfermedades concomitantes 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>		3.12 Estadia Hospitalaria Tiempo _____ <input type="checkbox"/>	
3.13 Fecha comienzo primeros síntomas <input type="checkbox"/>		3.14 Fecha primera consulta <input type="checkbox"/>	
3.15 Fecha de diagnóstico de TB <input type="checkbox"/>		3.16 Fecha comienzo del tratamiento <input type="checkbox"/>	
3.17 Intervalo entre la fecha de primeros síntomas y primera consulta: <input type="checkbox"/>	3.18 Intervalo entre la fecha de primera consulta y del diagnóstico de TB <input type="checkbox"/>	3.19 Intervalo entre la fecha del diagnóstico de TB y de comienzo del tratamiento <input type="checkbox"/>	

3.20 Fecha de ingreso por diagnóstico de TB. <input type="checkbox"/>	3.21 Fecha de egreso por diagnóstico de TB. <input type="checkbox"/>	3.22 Fecha fallecido <input type="checkbox"/>
3.23 Fecha del alta curado del paciente <input type="checkbox"/>	3.24 Interacciones del medicamento 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>	3.25 Efectos secundarios del medicamento 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>
3.26 Resistencia a los medicamentos antituberculosos		1. Si 0. No <input type="checkbox"/>
3.27 Causa básica de muerte según certificado de defunción		
3.28 Confirmación clínica 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>	3.29 Confirmación autopsia 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>	
3.30 Causa directa de la muerte		
3.31 Causa Intermedia		
3.32 Causas contribuyentes		
Illa. Fallecido		
3a.1 De Tuberculosis 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>	3a.2. Tuberculosis asociada 1. Si 0. No <input type="checkbox"/>	
3a.3 Clasificación de fallecidos por tuberculosis, en el transcurso del tratamiento		
1. Paciente en tratamiento que fallece y la causa básica es la TB.		
2. Paciente que padeció la enfermedad fue curado y en la autopsia presenta síntomas de TB activa. (Posmorten)		
3. Persona que fallece y en la autopsia se evidencia una TB activa. (Posmorten)		
4. Paciente con diagnóstico clínico-radiológico presuntivo de TB que fallecieron sin confirmación bacteriológica		
5. Paciente con diagnóstico clínico-radiológico presuntivo de TB que fallece y posteriormente llega el diagnóstico bacteriológico. (BAAR+)		
6. Paciente con diagnóstico de TB que fallece sin recibir tratamiento. (BAAR+) <input type="checkbox"/>		
Observaciones:		
Encuestador: Nombre y Apellidos		

ANEXO 2.

INSTRUCTIVO ENCUESTA:

Investigación: “La letalidad por Tuberculosis pulmonar en La Habana.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo individuales y de la atención médica que influyen en la letalidad.

Generalidades:

1. Aplicar por los especialistas designados y entrenados para completar los datos de la encuesta.
2. Completar los datos con las historias clínicas y/o epidemiológicas, modelo de tratamiento, certificados de defunción, informes de autopsias y entrevistas a los controles, a los médicos y familiares si fuera necesario.
3. Respetar los acápites o ítems establecidos considerando la definición que aparece para cada uno.

INSTRUCCIONES DEL LLENADO:

-Fecha: Anotar día, mes y año cuando se comienza el llenado de la encuesta.

Número consecutivo: Anotar el número que le corresponda: Caso (C) consecutivo según fecha de notificación y si fuera Control (CC) y añadir el número consecutivo del Caso.

I. Datos Generales

1.1 Nombre y apellidos

1.2 Municipio

1.3 Área de Salud: anotar nombre y apellidos

1.4 Historia Clínica: del consultorio

1.5 Historia Clínica Hospital: anotar el número que la identifica.

1.6 Dirección: Anotar la dirección que aparece anotada en la historia clínica.

II Características individuales:

IIa. Características socio-demográficas y culturales

- 2a.1 Sexo: anotar 1 o 2 según al sexo registrado en la historia clínica.
- 2a.2 Edad: anotar los años cumplidos y Carné de identidad: registrados en la historia clínica. 2a.3 Color de la piel.
- 2a.4 Ocupación. 2a.5 Escolaridad Aprobada. 2a.6 Vive solo. Si vive sin otra persona
- 2a.7 Índice de hacinamiento. Número de habitaciones de dormir/número Personas. 2a.8 Caso social. Son las personas miembros de núcleos familiares que reciben protección a través de prestaciones económicas, especies y/o servicios, porque sus necesidades esenciales no estén aseguradas o que, por sus condiciones de vida o salud, requieren de la misma. 2a.9 Deambulante. Persona que al menos aparentemente no tienen un techo propio, o el de un familiar obligado donde pernoctar. 2a.10 Recluso. 2a.11 Exreclusos 2a.12 Lugar donde habitaba según corresponda a los datos registrados en la historia clínica-epidemiológica y/o criterios de familiares. pacientes y el médico del consultorio.

IIb. Antecedentes patológicos personales: según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas, entrevista con familiares, pacientes y médicos de asistencia.

- 2b.1 Alcoholismo: como un trastorno conductual crónico manifestado por repetidas ingestas de alcohol, excesivas respecto a las normas dietéticas y sociales de la comunidad, y que acaban interfiriendo en la salud o en las funciones económicas y sociales del bebedor. Indagar con los familiares y médico de asistencia, la conducta del paciente cuando ingiere bebidas alcohólicas. 2b.2 Trastornos Psiquiátricos: diagnosticado por un especialista.
- 2b.3 Tabaquismo: que fume más de una caja diaria. 2b.4 Contacto TB: Paciente que ha tenido contacto con enfermos TB.
- 2b.5 Insuficiencia Renal Crónica: Diagnosticada por un médico de asistencia. 2b.6 Uso prolongado de esteroides: Tratamiento o no médico.

IIc. Comorbilidad: según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas, entrevista con familiares, pacientes y médicos de asistencia.

- 2c.3.5 Otras enfermedades: según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas, entrevista con familiares, pacientes y médicos de asistencia.

IId. Características del enfermo:

2d.1 Categoría del caso: Según diagnóstico médico y clasificación en el programa de control (estadística). 2d.2 Caso de tuberculosis: Según diagnóstico médico y clasificación en el programa de control (estadística).

III. Características de la atención médica

- 3.1 Diagnóstico de TB. Según HC 3.2 Forma del diagnóstico de TB. Según HC
- 3.3 Definición del caso. Si la causa básica fue la TB, sería De tuberculosis, en caso contrario TB como causa asociada, según HC. 3.4 Lugar del fallecimiento: anotar según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas. de los informes de autopsias y certificados de defunción.
- 3.5 Lugar de primera consulta médica, anotar de las historias clínica-epidemiológicas. 3.6 Lugar del diagnóstico de la enfermedad: anotar de las historias clínica-epidemiológicas. 3.7 Recibió tratamiento anti tuberculoso: Anotar según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas y del tarjeton de tratamiento. En caso negativo describir las causas, solicitar información de familiares, del médico y la enfermera del consultorio.
- 3.8 Duración del tratamiento, según tarjeton de tratamiento. 3.9 Cumplimiento de adherencia al tratamiento: anotar según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas, de la tarjeta de tratamiento. En caso de baja adherencia describir las causas de la irregularidad o discontinuidad en la ingestión de las dosis, solicitar información de familiares, del médico y la enfermera del consultorio. 3.10 Errores del diagnóstico: En caso afirmativo describir los diagnósticos anteriores y su ocurrencia de la información de las historias clínica-epidemiológicas. Además, solicitar declaración de familiares, del médico y la enfermera

del consultorio. También, revisar las historias clínicas de hospitales si estuvo ingresado.

- 3.11 Tratamiento de enfermedades concomitantes: En caso afirmativo anotar el tratamiento de las enfermedades concomitantes o sus complicaciones según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas. Además, solicitar información de familiares, del médico y la enfermera del consultorio. También, revisar las historias clínicas de hospitales si estuvo ingresado.
- 3.12 Estadía Hospitalaria: calcular de la diferencia entre el tiempo de ingreso y de egreso.
- 3.13 Fecha comienzo primeros síntomas. 3.14 Fecha primera consulta.
- 3.15 Fecha de diagnóstico de TB. 3.16 Fecha comienzo del tratamiento: Anotar según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas. del tarjeton de tratamiento, día, mes y año.
- 3.17 Intervalo entre la fecha de primeros síntomas y primera consulta.
- 3.18 Intervalo entre la fecha de primera consulta y del diagnóstico de TB
- 3.19 Intervalo entre la fecha del diagnóstico de TB y de comienzo del tratamiento. Los intervalos con las diferencias entre las fechas se realizaran con el procesamiento de EXCELL.
- 3.20 Fecha de ingreso por diagnóstico de TB. 3.21 Fecha de egreso por diagnóstico de TB. 3.22 Fecha fallecido.
- 3.23 Fecha del alta curado del paciente: Anotar según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas, del tarjeton de tratamiento.
- 3.24 Interacciones del medicamento: En caso afirmativo describir los síntomas por la interacción entre retrovirales y rifampicina, Obtener la información de lo anotado en las historias clínica-epidemiológicas. Además, solicitar declaración de familiares, del médico y la enfermera del consultorio. También, revisar las historias clínicas de hospitales si estuvo ingresado.
- 3.25 Efectos secundarios del medicamento: En caso afirmativo describir los síntomas relacionados con la ingestión de medicamentos del tratamiento anti TB que estén descritas. Obtener la información de las historias clínica y epidemiológicas. Además, solicitar declaración de

familiares, del médico y la enfermera del consultorio, También, revisar las historias clínicas de hospitales sí estuvo ingresado.

- 3.26 Resistencia a los medicamentos: Obtener la información de las historias clínica y epidemiológicas. Además, solicitar declaración de familiares, del médico y la enfermera del consultorio, También, revisar las historias clínicas de hospitales sí estuvo ingresado.
- 3.27 Causa básica de muerte 3.28 Confirmación clínica, 3.29 Confirmación autopsia. 3.30 Causa directa de la muerte. 3.31 Causa Intermedia y 3.32 Causas contribuyentes: anotar según corresponda de las historias clínica-epidemiológicas, del informe de autopsia y certificado de defunción.

IIIa Fallecido

- 3a.1 De Tuberculosis: Anotar (1) si la causa básica de muerte es la tuberculosis.
- 3a.2. Tuberculosis asociada: Anotar (1) si la causa básica de muerte es otra enfermedad y la tuberculosis aparece asociada a esta.
- 3a.3 Fallecido por Tuberculosis en el transcurso del tratamiento: Anotar según corresponda de las historias clínica y epidemiológicas, de los informes de autopsias, de laboratorio, certificados de defunción y el tarjeton del tratamiento.

Pie de la encuesta: Anotar el nombre y apellidos del encuestador:

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN “LA LETALIDAD POR TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA HABANA”

Consentimiento Informado: Caso Control

La Tuberculosis pulmonar es una enfermedad crónica que evoluciona favorablemente después del tratamiento. El propósito del estudio es aportar datos, pues pese a la competencia técnica y conciencia sobre la enfermedad que posee el personal del sector salud, existen algunos casos que mueren por tuberculosis con y sin tratamiento, tratándose de una enfermedad curable. Por tal motivo se realizan estudios para determinar los factores que influyen en esta, cuando el país se enfrenta a la eliminación de la enfermedad como problema de salud.

El presente documento de consentimiento informado, entregado por uno de los investigadores del proyecto titulado “**La letalidad por Tuberculosis pulmonar en La Habana**”. previa consulta oral, es parte del protocolo de investigación que ha sido aprobado por el Comité de Ética correspondiente.

Además, estoy consciente de mi derecho a no responder cualquier pregunta que considere indiscreta, sin tener que dar razones para esto y sin que afecte las relaciones con el equipo médico, por lo que tendré derecho a continuar recibiendo la atención médica establecida, aún si me niego a participar en el estudio. Además, se me expuso que esta aprobación es totalmente voluntaria y no representa ningún compromiso.

Por lo tanto, al firmar este documento estoy de acuerdo en participar en la investigación.

Nombre y Firma del familiar del fallecido/

Nombre y Firma del paciente (control)

Para que así conste y por mi propia voluntad, firmé el presente consentimiento, en unión del médico que me ha dado las explicaciones a los _____ días del mes de _____ del año _____.

Nombre y firma del médico _____