



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma de Barcelona

DOCTORAT EN METODOLOGIA DE LA RECERCA BIOMÈDICA I SALUT PÚBLICA
DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA - GINECOLOGIA,
MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA

**EVOLUCIÓN SOCIO-EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS Y
ASPECTOS RELACIONADOS A LA OCURRENCIA DE CASOS EN
POBLACIONES VULNERABLES DE LA REGIÓN METROPOLITANA DE
CHILE, 2005 A 2018.**

Tesis Doctoral

Claudio Roberto Olmos González

2020

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DOCTORAT EN METODOLOGIA DE LA RECERCA BIOMÈDICA I SALUT PÚBLICA
DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA - GINECOLOGIA,
MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA

TESIS DOCTORAL

**EVOLUCIÓN SOCIO-EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS Y
ASPECTOS RELACIONADOS A LA OCURRENCIA DE CASOS EN
POBLACIONES VULNERABLES DE LA REGIÓN METROPOLITANA DE
CHILE, 2005 A 2018.**

Autor: MSc. Claudio Roberto Olmos González
Directora de tesis: Dra. Valeria Stuardo Ávila

Barcelona

2020

DEPARTAMENT DE PEDIATRÍA, D'OBSTETRICIA - GINECOLOGÍA,
MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat:
Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública

Tesis presentada por Claudio Roberto Olmos González para
la obtención del Grado de Doctor en Investigación Biomédica y Salud Pública

Directora
Dra. Valeria Stuardo Ávila

Barcelona, 2020

A mi amada familia,

*por estar presentes y compartir cada una de mis alegrías,
mi eterno amor y gratitud para cada uno de ustedes*

A mi gran mentor, el Dr Luis Martínez Oliva,

*que en paz descansa,
mi referente en sabiduría, humildad y nobleza*

AGRADECIMIENTOS

Ha sido un largo y bello transitar para llegar hasta acá. En el camino, tengo tantas personas a quienes agradecer, que temo no alcancen las palabras.

A la Dra. Valeria Stuardo, mi Directora de Tesis, quien me tomó como su pupilo y me guió sabiamente durante todo el proceso Doctoral. Siempre certera en su visión y sus comentarios, haciendo gala de una inteligencia y rapidez analítica realmente admirables. Gracias por guiar mis pasos, por la comprensión, sabiduría, generosidad y amistad.

Al Dr. Carlos Peña, Encargado del Programa de tuberculosis del Servicio de Salud Metropolitano Central, por enseñarme tanto, en lo técnico y en lo humano. Gracias por todo el tiempo que me dedicó y por su ejemplo de entrega hacia sus pacientes.

A la Dra. Fresia Caba por mostrarme e insistir en que ingresara al Programa de Doctorado de la UAB. Gracias por su dedicación absoluta a formar personas e impulsarlas al éxito. Sin duda una mujer que lo entendió todo.

A mi querido Albert Navarro, mi primer contacto con la UAB. Un hombre noble que con igual humildad y sabiduría me instó a seguir el Programa de Doctorado, y siempre estuvo ahí para un consejo y una palabra de aliento.

A la Dra. Paulina Ramonda y EU. Verónica Fuentes, Encargadas del Programa de Tuberculosis de los Servicio de Salud Metropolitano Sur y Norte respectivamente. Gracias por su generosidad y consejos técnicos. Sin su experiencia, esta tesis no se hubiera conectado con la realidad de quienes enferman de Tuberculosis.

Al Dr. Joan Caylà y Dr. Jesús Ospina, por su tiempo y su guía. Porque sus palabras me ayudaron a dimensionar la magnitud del problema que intentaba abordar y al mismo tiempo, me instaron a ser capaz de hacerlo.

A mi querida Jéssica Sánchez, porque mientras estuve en Barcelona, me brindó un hogar, un rinconcito donde arreglar el mundo (Objetivo que claramente no logramos) y un vínculo imperecedero.

A mis amigas del trabajo y de la vida. A María Verónica, por alentarme en cada momento y compartir tantos momentos de complicidad y felicidad. A mi querida Adelita, por acompañarme en cada una de mis etapas en estos últimos 4 años. No tengo como agradecer su amistad, mas que con el mismo cariño y admiración.

A mis alumnos de la Escuela de Medicina de la Universidad Andrés Bello, porque muchos se hicieron partícipes de este sueño mío y con una mezcla de entusiasmo y admiración, siempre me dedicaron una palabra de aliento en mi formación profesional.

Finalmente, quiero agradecer a Ricardito, mi sobrino, que con las sonrisas y abrazos que le dedica a su “Tío Claudio” es capaz de renovar cualquier energía desgastada (Aún cuando en las últimas semanas han sido virtuales, por la Pandemia de COVID-19). Él con su propia tenacidad, me invita a no ser menos y me hace querer ser una mejor persona, para ser digno de su admiración y amor.

FINANCIACIÓN

Declaro no haber recibido ningún tipo de financiamiento para la realización del Programa de Doctorado en Investigación Biomédica y Salud Pública, aunque agradezco a la Universidad Andrés Bello, mi casa laboral, el haberme otorgado espacios de tiempo protegido, para la realización de esta tesis doctoral.

Asimismo, como autor de esta tesis, declaro no tener ningún tipo de conflicto de interés.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ACRÓNIMOS.....	13
RESUMEN/SUMMARY	15
1. PRESENTACIÓN.....	28
2. MARCO TEÓRICO.....	32
2.1 TUBERCULOSIS	33
2.1.2 Fisiopatología, síntomas y transmisión	36
2.1.3 Diagnóstico de la Tuberculosis	38
2.1.4 Tratamiento de la Tuberculosis	41
2.1.5 Estudio de contacto y vigilancia epidemiológica de la Tuberculosis.....	43
2.1.6 Programa chileno de control y eliminación de la tuberculosis (PROCET).....	46
2.2.1 Tuberculosis en el Mundo	48
2.2.2 Tuberculosis en América.....	51
2.2.3 Tuberculosis en Chile.....	53
2.3. DETERMINANTES SOCIALES Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TUBERCULOSIS 57	
2.3.1 Determinantes Sociales de la Tuberculosis	58
2.3.2 La migración como factor de riesgo y población vulnerable	61
2.3.3 Coinfección de TB-VIH	64
3. JUSTIFICACIÓN.....	67
4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	71
5. METODOLOGÍA.....	74
6. RESULTADOS.....	84
6.1 RESULTADOS GENERALES.....	85
6.2 RESULTADOS ESPECÍFICOS:	87
6.2.1 Resultados Específicos asociados al objetivo específico 1 (Artículo 1)	88
6.2.2 Resultados Específicos asociados al objetivo específico 2 (Artículo 2)	95
6.2.3 Resultados Específicos asociados al objetivo específico 3 (Artículo 3)	103
6.2.4 Resultados Específicos asociados al objetivo específico 4 (Artículo 4)	125
7. DISCUSIÓN.....	138
7.1 Aspectos generales	139
7.2 TB en población chilena y extranjera	141
7.3 Coinfección TB/VIH	144
7.4 Tuberculosis pediátrica.....	147
7.5 Tuberculosis y COVID-19	151
8. LIMITACIONES	153
9. CONCLUSIONES.....	156
10. RECOMENDACIONES.....	160
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	163
12. ANEXOS	174

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia Mundial de Tuberculosis, 2018.....	45
Figura 2. Mortalidad por Tuberculosis. Chile 1903 -2008.....	48
Figura 3. Tasas de Tuberculosis todas las localizaciones. Chile (1989-2011).....	49
Figura 4: Tasa de incidencia de Tuberculosis en Chile. Todas sus formas, 1990-2017.....	50
Tabla 1. Incidencia de casos de TB en los Servicios de Salud Metropolitano Norte, Central y Sur, incidencia.....	83
Tabla 2. Características Socio-demográficas y clínicas de los casos, según país de origen, para el periodo 2005 – 2018, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile.....	85
Figura 5. Tasa de incidencia de TB en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile: incidencia de TB en población chilena y población extranjera en Chile, durante el periodo 2005 – 2018.....	87
Figura 6. Distribución y evolución de tasa de incidencia de Tuberculosis por 100 mil habitantes/año por comuna de la Región Metropolitana de Chile, entre el 2012 y 2018.....	88
Figura 7. Resultados de la Terapia anti-tuberculosis en casos chilenos, durante los años 2005, 2009, 2013 y 2017.....	89
Figura 8. Resultados de la Terapia anti-tuberculosis en casos extranjeros de, durante los años 2005, 2009, 2013 y 2017.....	90

Figura 9. Letalidad por TB en personas con VIH (+) y VIH (-), en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, 2005 – 2017.....	91
Figura 10. Proporción de casos de Coinfección por TB/VIH notificados al PROCET y su distribución en población chilena y extranjera, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, 2005 – 2018.....	93
Figura 11. Resultados de la Terapia en personas VIH (-), en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, durante los años 2005, 2009, 2013 y 2017.....	94
Figura 12. Resultados de la Terapia en personas VIH (+), en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, durante los años 2005, 2009, 2013 y 2017.....	94
Figura 13. Frecuencia de casos TB Pediátrica en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, durante el periodo 2005 – 2018, distribuidos según edad.....	95
Figura 14. Tasa de incidencia de TB Pediátrica en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, durante el periodo 2005 – 2018.....	97
Figura 15. Distribución de casos diagnosticados con TB en menores chilenos y no nacidos en Chile, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile y, durante el periodo 2005 – 2018.....	97
Figura 16. Distribución de tasa de incidencia de TB en menores de 15 años, por comuna, durante el 2018 en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile.....	98

ACRÓNIMOS

ACRÓNIMOS

ACS	Agentes Comunitarios de Salud
ALC	América Latina y El Caribe
BK	Baciloscopía
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades
DOT	Directly Observed Treatment
ENO	Enfermedades de notificación obligatoria
IGRA	Interferon-gamma release assay
ITBL	Infección tuberculosa latente
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PROCET	Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis de Chile
RM	Región Metropolitana
RUT	Registro único tributario (identificador)
RX	Radiografía
SSMC	Servicios de Salud Metropolitano Norte
SSMN	Servicios de Salud Metropolitano Central
SSMS	Servicios de Salud Metropolitano Sur
TB	Tuberculosis
TB-MDR	Tuberculosis multi-drogo resistente
TB-XDR	Tuberculosis extensamente resistente
TBP	Tuberculosis pulmonar
UICT	Unión Internacional Contra la Tuberculosis
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN/SUMMARY

RESUMEN

Título

Evolución de la Tuberculosis en la Región Metropolitana de Chile; cambios sanitarios asociados a la emergencia de nuevos grupos vulnerables, 2005 a 2018.

Antecedentes

Chile, ha sido el país de Sudamérica con menor incidencia de Tuberculosis durante las últimas décadas, manteniéndose cercano a los 13 casos por 100.000 habitantes, sin embargo, luego de décadas de resultados exitosos, a partir del 2000 ocurrió un enlentecimiento en la reducción de incidencia y desde el 2014, un aumento que alcanzó los 14,9 x 100.000 en 2018.

Son muchos los factores socioculturales, económicos y políticos que inciden en el riesgo de las personas, pero las limitaciones y condiciones de vida que deben enfrentar los migrantes, los sitúa a ellos como un grupo especialmente vulnerable.

Por otro lado, Chile fue el país que reportó el mayor aumento de casos de VIH en los últimos cinco años en toda América latina (casi un 200% en 8 años), cuestión que modifica el panorama epidemiológico, puesto que la inmunosupresión de estas personas, las hace altamente vulnerables a coinfectarse con Tuberculosis. En efecto, esta última, sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en personas con VIH (31,9%).

Junto con la reemergencia epidemiológica de Tuberculosis ocurrida en Chile, también se ha visto un consecuente aumento de casos en otro de los grupos vulnerables: la población

infantil, que experimentó un aumento del 90% respecto de los casos del año anterior durante el 2018.

De acuerdo a los últimos Informes de Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en Chile, los Servicios de Salud Metropolitano Norte, Central y Sur, están entre los Servicios con mayores cambios demográficos y epidemiológicos del país.

Objetivos

Objetivo General

El objetivo general de esta tesis es describir la evolución de la Tuberculosis (TB) en la Región Metropolitana de Chile y los cambios sanitarios asociados a la emergencia de nuevos grupos vulnerables, 2005 a 2018.

Objetivos Específicos

1. Describir la evolución socio-epidemiológica de los casos de Tuberculosis, desde 2005 al 2018, estratificando según país de origen, en Servicios de Salud de la Región Metropolitana.
2. Describir las características socio-epidemiológicas de los casos de coinfección por Tuberculosis-VIH, y los aspectos asociados a su ocurrencia, desde 2005 al 2018.
3. Describir las características socio-epidemiológicas de los casos de Tuberculosis Pediátrica, y aspectos asociados a su ocurrencia, desde 2005 al 2018.
4. Describir patrones de similitud epidemiológica entre el COVID-19 y la Tuberculosis en la Región Metropolitana, desde una perspectiva de los determinantes de la salud.

Metodología

Para dar respuesta a cada uno de los objetivos, se llevaron a cabo cuatro trabajos científicos que comparten el mismo diseño: Estudio de tipo descriptivo con componente ecológico.

Para los objetivos específicos 1, 2 y 3, se analizaron respectivamente, los casos totales de tuberculosis, los casos de coinfección por TB/VIH y los casos de TB en menores de 15 años, registrados por el PROCET en los Servicios de Salud Metropolitano Central (SSMC), Norte (SSMN) y Sur (SSMS), entre los años 2005 a 2018.

En los diferentes grupos de vulnerables estudiados (Migrantes; personas con coinfección de TB/VIH y población pediátrica), se revisaron los casos registrados y se recogieron los siguientes antecedentes provenientes del formulario de notificación obligatoria: Sexo, Edad, Localización de la tuberculosis, Confirmación bacteriológica, Coinfección con VIH, Privación de libertad, Comuna de residencia, País de procedencia y Efectividad de la terapia anti-tuberculosis.

Para el objetivo 4, se compararon las tasas de incidencia de COVID-19, de las comunas pertenecientes a los SSMC, SSMN y SSMS, además de aquellas incorporadas en la cuarentena selectiva; en total 21 comunas. Con el objetivo de complementar el análisis, se incorporó la variable de ingreso promedio mensual (en USD) por persona a nivel comunal como un indicador del Nivel Socioeconómico, información obtenida del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (INE).

Se usaron herramientas de estadística descriptiva e inferencial, como análisis de correlación lineal de Pearson y prueba de Chi-cuadrado entre otros, para evaluar significancia de los resultados observados.

El presente trabajo contó con la autorización de los encargados del PROCET de los Servicios de Salud Metropolitano Central, Norte y Sur, así como la aprobación del Comité Ético Científico del SSMC.

Para que aquello fuese posible, el trabajo y las condiciones de operacionalización de la información requirió cumplir en su totalidad con la normativa legal existente en Chile.

Resultados

Durante el periodo estudiado se registraron 7507 casos de TB diagnosticados. De ellos, el 19,0% perteneció a casos ocurridos en personas no nacidas en Chile. En los últimos 6 años, no sólo hubo un aumento en el número de casos en personas extranjeras, sino, un incremento en el peso relativo que aportan estos casos. Perú y Haití fueron los países de origen más frecuentes entre los casos de tuberculosis en migrantes.

Las tasas de incidencia de tuberculosis, se muestran descendientes en la primera mitad del periodo, alcanzando un mínimo de $16,5 \times 100.000$ hab, sin embargo a partir de ahí, experimenta un alza, que alcanzó los $25,3 \times 100.000$ hab. en el 2018, alejándola del umbral de eliminación.

En cuanto a los resultados de la terapia, en términos globales se observó un 74,3% de éxito en la terapia, mientras que un 13,4% de los casos evaluados fallecieron.

De los 7507 casos, 906 correspondieron a casos de coinfección por TB/VIH, lo que representa un 12,1%. La cantidad de casos se duplicó en los últimos 6 años. Para el último año de observación, el 45% de los casos de coinfección ocurrió en personas migrantes. En este grupo, se observó un 53,3% de éxito en la terapia y un 28,2% de muerte.

Asimismo, durante el periodo estudiado se registraron 160 casos de TB en menores de 15 años, representando un 2,13% del total de casos. La tasa de incidencia pasó de 0,5 casos x 100.000 hab. en 2010, a 4,9 casos x 100.000 hab en 2018. De hecho, ese último año, concentra el 20,6% de los casos ocurridos en 14 años de observación. En cuanto a la terapia, se observó un 91,3% de éxito, un 6,5% de casos trasladados a otro Servicio de Salud y 2 fallecidos.

En cuanto a los patrones de similitud epidemiológica del COVID-19 y la TB, se pudo observar que las comunas con mayor aumento de casos confirmados del nuevo coronavirus, presentaron también las mayores tasas de TB durante el 2018, con un coeficiente de correlación de 0,6.

Conclusiones

Aunque la implementación del PROCET ha generado exitosos resultados en la prevención y control de la tuberculosis en Chile, no ha sabido responder a los cambios sanitarios asociados a la emergencia de nuevos grupos vulnerables en los últimos años. Se necesita con urgencia una actualización de las estrategias empleadas.

La TB en los Servicios de Salud estudiados, exhibe un preocupante aumento que inicia el 2012, con un marcado aumento, en los últimos 2 años. Esto es concordante con el aumento de TB que se observa a nivel nacional, desde 2014.

La coinfección TB/VIH ha experimentado un notable incremento de casos y es esperable que siga aumentando, debido a la creciente tasa de VIH/SIDA no solo en la región, sino en el país entero.

La tasa de TB pediátrica ha aumentado irregularmente desde el 2010 en adelante, sin embargo, las altas cifras observadas en 2018, dan cuenta de un retroceso sanitario importante en esta materia.

La población migrante constituye el grupo de mayor vulnerabilidad en la región. Esto no se debe a la condición de migrante per sé, sino a las condiciones de salud y vida deficitarias a las que están expuestos, como el hacinamiento, bajos ingresos, trabajos precarios entre otros.

En cuanto a las medidas a implementar, se recomienda pasar del actual modelo de pesquisa pasiva a uno de búsqueda activa de casos, así como llevar a cabo estudios de contacto más eficientes y focalizados en el verdadero circuito de interacción social, más allá del núcleo familiar.

En suma a lo anterior, es necesario reforzar la educación a la comunidad y la capacitación al personal de salud, junto con estimular el desarrollo de investigación en TB, haciendo de ésta última, una herramienta fundamental en la estrategia para poner fin a la Tuberculosis

Es probable que los determinantes sociales implicados históricamente en la propagación de enfermedades asociadas a la pobreza y resago social, como lo es la TB, sean los mismos que actualmente se están asociando a la propagación de COVID-19 en Chile.

Finalmente, las políticas de control de cualquier enfermedad transmisible, deben velar por no profundizar las desigualdades en salud. Si los grupos vulnerables, así como los factores que determinan su salud, no se identifican adecuadamente, las consecuencias podrían ser devastadoras.

ABSTRACT**Title:**

Evolution of tuberculosis in the Metropolitan Region of Chile; health changes associated to the emergence of new vulnerable groups, 2005 to 2018.

Background:

Chile has been the country in South America with the lowest rate of tuberculosis in recent decades, remaining close to 13 cases per 100,000 inhabitants, however, after decades of successful results, since 2000 there has been a slowdown in the incidence reduction and since 2014, an increase that reached 14.9 x 100,000 in 2018.

There are many sociocultural, economic and political factors that affect people's risk, but the limitations and living conditions that migrants must face, make them an especially vulnerable group.

On the other hand, Chile reported the highest increase in HIV cases in the last five years in all of Latin America (almost 200% in 8 years), a matter that modifies the epidemiological scenario, since the immunosuppression of these patients, makes them highly vulnerable to coinfection with Tuberculosis. In fact, the latter continues to be the main cause of death for infectious disease in people with HIV (31.9%).

Along with the epidemiological reemergence of tuberculosis which occurred in Chile, there has also been a consequent increase in cases in another of the vulnerable groups: the child population, which experienced an increase of 90% compared to the cases of the previous year during 2018.

According to the latest Epidemiological Situation Reports of tuberculosis in Chile, it seems that the North, Central and South Metropolitan Health Services are among the Services with the greatest demographic and epidemiological changes.

Aims:

The main aim of this thesis is to describe the evolution of Tuberculosis in the Metropolitan Region of Chile and the health changes associated with the emergence of new vulnerable groups, 2005 to 2018.

To achieve that, three specific objectives were proposed:

1. To describe the socio-epidemiological evolution of Tuberculosis cases, from 2005 to 2018, stratifying according to the country of origin, in Health Services of Metropolitan Region
2. To describe the socio-epidemiological characteristics of tuberculosis-HIV cases, and the aspects associated with their occurrence, from 2005 to 2018
3. To describe the socio-epidemiological characteristics of pediatric Tuberculosis cases, and the aspects associated with their occurrence, from 2005 to 2018.
4. To describe patterns of epidemiological similarity between COVID-19 and Tuberculosis in the Metropolitan Region, from a perspective of health determinants.

Methods:

In order to respond to each of the objectives, three scientific studies were made, which share the same design: a descriptive study with an ecological component.

Total Tuberculosis cases, TB / HIV coinfection cases and TB cases in children under 15 years were considered. All the information was registered by PROCET in the Central Metropolitan Health Services respectively. (SSMC), North (SSMN) and South (SSMS), between the years 2005 to 2018.

In the different vulnerability groups studied (migrants; people with TB / HIV coinfection and pediatric population), the following variables were analyzed: sex, age, localization (pulmonary or extrapulmonary), bacteriological confirmation, co-infection with HIV, incarceration, commune of residence, country of origin, and effectiveness of tuberculosis treatment.

For objective 4, the incidence rates of COVID-19 were compared, for the communes belonging to the SSME, SSMN and SSMS, in addition to those incorporated in the selective quarantine; altogether 21 communes. In order to complement the analysis, the variable of average monthly income (in USD) per person at the communal level was incorporated, as an indicator of the Socioeconomic Level, information obtained from the National Institute of Statistics of Chile (INE).

Descriptive and inferential statistical tools, such as Pearson's linear correlation analysis and Chi-square test, among others, were used to assess the significance of the observed results.

This work had the authorization by the PROCET of the Central, North and South Metropolitan Health Services administrators, and the SSME Bioethics Committee

Results:

In the period studied, 7507 TB cases were registered. 19.0% of them belonged to cases which occurred in people not born in Chile. In the last 6 years, there was not only an

increase in the number of cases in foreigners, but also an increase in the relative weight of these cases. Peru and Haiti were the most frequent countries of origin among Tuberculosis cases in migrants.

The incidence rates of Tuberculosis are shown descending in the first half of the period, reaching a minimum of 16.5x100,000 inhabitants, however from there, it experiences an increase, reaching 25.3x100,000 inhabitants in 2018, going away from the elimination threshold.

About the results of the therapy, in global terms it was a 74.3% of success and 13.4% death in the evaluated cases were observed.

906 cases corresponded to TB / HIV coinfection cases, which represents 12.1%. The number of cases doubled in the last 6 years. In 2018, 45% of the coinfection cases occurred in migrants. In this group, 53.3% success in therapy and 28.2% death were observed.

Also, during the period studied, 160 cases of TB were registered in children under 15 years of age, representing 2.13% of the total cases. The incidence rate went from 0.5 cases x 100,000 inhab. in 2010, to 4.9 cases x 100,000 inhabitants in 2018. In fact, that last year, concentrated 20.6% of all cases occurred in 14 years of observation. Regarding therapy, a 91.3% success rate was observed, 6.5% of cases was transferred from the Service and 2 children died.

Regarding the epidemiological similarity patterns of COVID-19 and TB, it was observed that the communes with the highest increase in confirmed cases of the novel coronavirus also presented the highest rates of TB during 2018, with a correlation coefficient of 0.6.

Conclusions:

Although the implementation of PROCET has generated successful results in the prevention and control of Tuberculosis in Chile, it has failed to respond to the health changes associated with the emergence of new vulnerable groups in recent years. An update on the strategies employed is urgently needed.

TB in the services studied exhibited a worrying increase which started in 2012, with a notorious increase in the last 2 years. This is consistent with the increase in TB observed nationwide since 2014.

TB / HIV coinfection has experienced a remarkable increase in cases, and it is expected that it will continue increasing, due to the increasing rate of HIV / AIDS not only in the region, but in the entire country.

The pediatric TB rate has been increasing irregularly from 2010 onwards, however, the indicators observed in 2018 show a significant setback on health.

The migrant population constitutes the most vulnerable group in the region. This is not due to the migrant status per se, but to the poor health and life conditions to which they are exposed, such as overcrowding, low income, precarious jobs, among others.

As for the measures to be implemented, it is recommended to pass from the current passive research model to one of active case search, as well as carrying out more efficient contact tracing focused on the true social interaction circuit, beyond the family nucleus.

In addition to the above, it is necessary to reinforce community education and training for health workers, as well as stimulate the TB research, making it a fundamental tool in the strategy to end TB.

Probably, the social determinants historically involved in the spread of diseases associated with poverty and social backwardness, such as TB, are the same that are currently being associated with the spread of COVID-19 in Chile.

Finally, the control policies of any communicable disease must ensure that inequalities in health are not deepened. If vulnerable groups, as well as the factors that determine their health, are not properly identified, the consequences could be devastating.

1. PRESENTACIÓN

1. PRESENTACIÓN

Chile, ha sido el país de Sudamérica con menor incidencia de Tuberculosis (TB) durante las últimas décadas, manteniéndose cercano a los 13 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, luego de décadas de resultados exitosos, a partir del año 2000 ocurrió un enlentecimiento en la reducción de incidencia y desde el 2014, un aumento de la incidencia que alcanzó los 14,7 x 100.000 en 2017.

En ese contexto, con el afán de indagar en las razones de este retroceso sanitario, este trabajo propuso describir la evolución de la TB en la Región Metropolitana de Chile, el área con mayores índices migratorios, pobreza y densidad poblacional del país, así como los cambios sanitarios asociados a la emergencia de nuevos grupos vulnerables, entre los años 2005 a 2018.

La presente tesis está estructurada en base a los tres objetivos específicos que se plantearon en el plan de investigación al iniciar el Programa de Doctorado: describir tanto la evolución socio-epidemiológica de los casos de Tuberculosis, en Servicios de Salud de la Región Metropolitana, la de los casos de coinfección de Tuberculosis-VIH y de los casos de Tuberculosis Pediátrica, junto con los aspectos asociados a su ocurrencia, en el periodo 2005 al 2018.

Cada uno de los objetivos anteriores fueron abordados con su propia metodología y plan de análisis, resultando en tres artículos que ya están aceptados en revistas científicas indexadas en Scopus y/o Web of Science:

Artículo derivado del trabajo realizado para el Objetivo Específico N°1

CARACTERIZACIÓN SOCIO-EPIDEMIOLÓGICA Y EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN LA REGIÓN METROPOLITANA DE CHILE, 2005 A 2018

Olmos Claudio,, Stuardo Valeria, Ramonda Paulina, Peña Carlos

Aceptado en Revista Chilena de Infectología (maquetación lista, esperando publicación)

Artículo derivado del trabajo realizado para el Objetivo Específico N°2

EVOLUCIÓN DE LA COINFECCIÓN POR TB/VIH EN LA REGIÓN METROPOLITANA DE CHILE, 2005 A 2018.

Olmos Claudio, Stuardo Valeria, Ramonda Paulina, Peña Carlos

Aceptado en Revista Médica de Chile (maquetación lista, esperando publicación)

Artículo derivado del trabajo realizado para el Objetivo Específico N°3

EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA REGIÓN METROPOLITANA DE CHILE: 2005 A 2018.

Olmos Claudio, Stuardo Valeria, Cristian Urrutia, Ramonda Paulina, Peña Carlos

Aceptado en Revista Chilena de Pediatría (en espera de maquetación)

En suma a lo anterior, y en el contexto de la Pandemia por COVID-19 que afectó al mundo entero durante el 2020, se decidió incorporar un cuarto objetivo específico que pretendió describir los patrones de similitud epidemiológica entre el COVID-19 y la Tuberculosis, desde una perspectiva de los determinantes de la salud. De este objetivo también derivó un cuarto artículo científico el cual está en proceso de revisión en una revista científica chilena indexada:

Artículo derivado del trabajo realizado para el Objetivo Específico N°4

PATRONES DE SIMILITUD EPIDEMIOLÓGICA ENTRE EL COVID-19 Y LA TUBERCULOSIS: UNA PERSPECTIVA DESDE LOS DETERMINANTES DE LA SALUD.

Claudio Olmos G, Valeria Stuardo A

Aceptado como comunicación en “I Congreso Virtual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE), y de la Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)”

El documento que a continuación se presenta, comienza con una revisión de la evidencia científica existente en relación con los tópicos de interés y continúa con la justificación y objetivos del estudio. Posteriormente se presentan los métodos utilizados para el desarrollo de cada uno de ellos. Le sigue una presentación de los resultados generales y luego, los resultados específicos se presentarán en formato de artículo científico, en correspondencia con cada uno de los objetivos específicos. Finalmente se presenta una discusión, las limitaciones, conclusiones y recomendaciones de esta tesis. Como anexos, se presentan las actividades que el candidato realizó en el marco del Programa de Doctorado.

2. MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEÓRICO

En esta sección se describen los elementos teóricos que fundamentan la investigación, organizados en dos ejes, considerando en cada uno de ellos los conceptos, las teorías, los métodos y las evidencias.

Los ejes son: 1) La Tuberculosis en cuanto a su evolución histórica, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento, el Programa Chileno de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) y epidemiología; y 2) Factores asociados a la TB como aspectos demográficos, ambientales, económicos y la migración desde una perspectiva de población vulnerable y la co-infección de TB/VIH.

2.1 TUBERCULOSIS

2.1.1 Evolución histórica de la Tuberculosis

La TB es considerada una de las primeras enfermedades humanas de las que se tiene constancia. Se han encontrado indicios de *Mycobacterium tuberculosis* en osamentas humanas datadas en el Neolítico, aunque no fue posible conocer con cierta precisión su incidencia y prevalencia, sino hasta el siglo XIX, periodo en que se estima su época de mayor extensión.

Con alusiones en distintas épocas y culturas, la TB muestra evidencias también en América del Sur, desde el 750 a.C., aunque el hallazgo más notable pertenece a la momia de un niño Inca del año 900 d. C., en el que fue posible aislar muestras del bacilo. Estudios sobre algunos sitios arqueológicos en California, Arizona y Nazca (Perú), confirmarían la

extensión y abundante propagación de la enfermedad por todo el continente, incluso antes de la llegada de los conquistadores, aunque se cree que correspondería a un serotipo menos contagioso (1).

A mediados del siglo XIX, se observó un importante incremento, tanto de la enfermedad, como de la infección, probablemente por causa de las condiciones de hacinamiento e insalubridad en que vivían las personas que emigraron desde el campo a las ciudades, buscando mejorar sus condiciones de vida. Es en ésta época en que la sociedad comienza a temerle a la enfermedad y trata de ocultarla. Las familias, avergonzadas de tener entre los suyos a una persona con tuberculosis, escondían la verdadera causa del deceso. A partir de ese entonces, la TB pasó a ser considerada una enfermedad que afectaba especialmente a los barrios más pobres (2).

El descubrimiento del bacilo tuberculoso por el microbiólogo alemán Robert Koch dio paso a una era de esfuerzos destinados al tratamiento y curación de la enfermedad, pero no es hasta mediados del siglo XX, que se desarrollarán los fármacos que aún hoy se continúan empleando para tratar la patología.

En el intertanto, las condiciones de vida eran tan precarias, sobre todo a comienzos de la revolución industrial, que no fue raro que el aire puro, la alimentación sana y el reposo prolongado, fueran las bases del tratamiento sanatorial, hasta que los tristes resultados de esta estrategia revelaron su ineficacia. A comienzos de la medicina científica del siglo XX, se hizo un seguimiento de los enfermos que habían sido dados de alta después de una cura sanatorial, y se halló que más de la mitad estaba muerto antes de los 5 años(2).

En algunos países, sencillamente, las formas más avanzadas de la enfermedad, no se ingresaban en instituciones de salud. En Chile, por ejemplo, una ley avanzada para su época, la Ley de Medicina Preventiva, indicaba reposo sanatorial sólo para las formas leves y moderadas, que después se ha demostrado que pueden curar espontáneamente en un alto porcentaje; los casos severos se estimaban de tan mal pronóstico, que no valía la pena destinar recursos escasos y de alto costo intentando su tratamiento (3).

No fue hasta después de la Segunda Guerra Mundial que vendrían los avances más importantes por parte de las mentes más brillantes, para dar frente a una gran epidemia de Tuberculosis. Ahí fue que se demostró que el reposo sanatorial no era necesario y que el tratamiento podía ser administrado en forma intermitente, insistiendo en la importancia de los tratamientos totalmente supervisados que ahora llamamos "tratamientos bajo observación directa"; DOT, por sus siglas en inglés (Directly Observed Treatment)(3).

Sin embargo, en los países desarrollados, desde principios de la década del 90 comenzó a manifestarse una preocupación creciente por la pérdida de efectividad de las estrategias de prevención y control de la TB, acompañado de un aumento de la incidencia de la enfermedad en países con altas tasas de VIH. Para dar respuesta a esta compleja situación, en 1993 la Organización Mundial de la Salud declaró la TB como una "emergencia de salud global" y creó la iniciativa "Alto a la Tuberculosis" (Stop TB en inglés), que lideró la formulación del "Plan Global contra la Tuberculosis". Asimismo, acorde a este contexto sanitario global, la Asamblea de las Naciones Unidas decidió incluir metas de control de la TB en los Objetivos de Desarrollo del Milenio, como reducir la mortalidad de TB en 50% al 2015, comparada con la mortalidad del año 1990 (4-8).

Lamentablemente, y pese a estos esfuerzos, los últimos reportes globales de TB revelan que aún prevalece una enorme carga de enfermedad y ha habido un lento avance en la lucha contra la TB multidrogoresistente. Entre los factores asociados a la persistencia de la TB se ha mencionado: la infección con VIH, la multidrogoresistencia y el aumento de las poblaciones vulnerables, entre los que se encuentran los inmigrantes de países con alta incidencia (9,10).

2.1.2 Fisiopatología, síntomas y transmisión

La TB es una enfermedad infectocontagiosa causada por la *Mycobacterium tuberculosis*, cuya principal transmisión es por vía aérea, aunque también puede afectar cualquier tejido u órgano del cuerpo humano. Entre sus diversas formas de presentación, la tuberculosis pulmonar (TBP), bacilífera, es la que tiene mayor relevancia en salud pública dado su alto poder de transmisibilidad y su comportamiento fisiopatológico.

A pesar de aquello, la TB es considerada de baja contagiosidad comparada con otras enfermedades infecciosas, porque requiere de un tiempo de exposición constante a la fuente de infección (11).

El grado de transmisión dependerá de la infectividad del enfermo (Baciloscopía (BK) positiva, frecuencia de la tos, número de bacilos eliminados y si recibe o no tratamiento), la susceptibilidad del huésped, la virulencia y viabilidad del bacilo en el medio externo, del ambiente (Ventilación e iluminación) y los condicionantes de exposición (Hacinamiento, cercanía con el paciente y el tiempo) (9,12–14).

En términos fisiopatológicos, se entiende que, cuando las micobacterias se activan y se multiplican, la persona pasa de tener una infección tuberculosa latente (ITL) a tener una

TB activa. Solo en ese momento, aparece la sintomatología y es cuando la persona que la padece, se transforma en agente con la capacidad de transmitir las micobacterias de la TB a otras personas(15).

La transmisión de la infección ocurre principalmente, a partir de un individuo enfermo con TB bacilífera que, al toser, hablar, estornudar, etc., expele aerosoles, en cuyo interior se encuentran los bacilos, que potencialmente pueden ser aspirados por otras personas(11,16). Si las microgotas miden entre 1 y 5 μm , existe un riesgo de que estas alcancen los alvéolos, porque tienen mejores posibilidades de atravesar la vía aérea pequeña. Se considera que un 50% de las microgotas inhaladas llegan a las vías respiratorias y se requiere de un mínimo de de 10 a 200 microgotas necesarias para desencadenar la infección, por lo tanto, el tiempo de exposición es fundamental en la transmisibilidad(16,17).

Por otro lado, las partículas de mayor tamaño (mayores a 5 μm), quedan retenidas en la mucosa de las vías respiratorias superiores y son eliminadas por el sistema mucociliar o al expectorar. Los microorganismos depositados en la piel o las mucosas indemnes no penetran los tejidos y, por lo tanto, no son infectantes(18).

Se estima que sólo un 10% de las personas infectadas llegarán a desarrollar la enfermedad; la mitad de ellos, lo hará tempranamente, mientras que la otra mitad puede llegar a desarrollarla incluso décadas después de la exposición (12,17).

Los síntomas de la TB dependen del área del cuerpo donde se estén multiplicando las bacterias de la Tuberculosis, pero como ya se ha dicho, el tipo pulmonar es la forma más frecuente, pudiendo presentar síntomas como los siguientes: tos intensa que dura 3 semanas o más, dolor en el pecho, tos con sangre o esputo y otros como debilidad o fatiga,

pérdida de peso, falta de apetito, escalofríos, fiebre, sudores nocturnos. Los síntomas de la enfermedad de TB en otras partes del cuerpo dependen del área afectada. Las personas que tienen infección de TB latente no se sienten mal, no presentan síntomas ni pueden transmitir la TB a los demás (19).

2.1.3 Diagnóstico de la Tuberculosis

La TB no posee manifestaciones clínicas particulares que permitan diferenciar la TB de otras enfermedades respiratorias. Sin embargo, mayormente puede ser de inicio insidioso y poco alarmante, característica que hace que no se le preste la atención debida. En el caso de TBP, la presencia de tos productiva de 15 a más días, debiese ser considerado un indicador de la enfermedad, sobre todo en países de alta incidencia(20).

Como en toda patología de origen infeccioso, el diagnóstico radica en la identificación del agente etiológico en una muestra orgánica. Los autores modernos consideran que el diagnóstico de la TB activa debe basarse principalmente en la evaluación de antecedentes epidemiológicos, hallazgos clínicos y evaluaciones de laboratorio, que incluyen el examen microscópico y cultivo del esputo, los test de tuberculina, las biopsias y el examen radiológico(21,22).

A continuación, se describen algunas de las pruebas diagnósticas más utilizadas, señalando los criterios diagnósticos de uso en Chile:

- La *baciloscopia*: En poblaciones de alta incidencia, la identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes en la baciloscopia (BK) de una muestra de esputo, permite el diagnóstico inmediato de la TB, de manera que en la práctica, la baciloscopia funciona como el estándar para iniciar el tratamiento. Sin embargo,

la sensibilidad del test varía entre 32% y 97%, por lo tanto, no sería capaz de detectar todos los casos, pudiendo entregar falsos negativos. Tampoco es 100% específica, pues no discrimina a distintos tipos de mycobacterias, pero su valor predictivo es muy alto en países de alta carga de enfermedad, lo que otorgaría cierta seguridad a los resultados(23,24).

- El *cultivo*: El hecho de el mycobacterium tuberculosis esté presente en un cultivo, otorga completa certeza diagnóstica. Si bien, la sensibilidad del cultivo es mayor que la de la baciloscopía, la dificultad de su utilización radica en el lento crecimiento de esta bacteria, que puede tardar desde seis a ocho semanas, lo que imposibilita tener certezas inmediatas ante la sospecha de la enfermedad. A pesar de lo anterior, un aspecto que favorece su utilización, es que permite estudiar la resistencia de las cepas a los antimicrobianos(23).
- La *radiografía* (RX) es el método más sensible de diagnóstico de la TB pulmonar. Mediante este examen se detecta la presencia de lesiones clásicas, como infiltrados o cavitaciones en los lóbulos superiores en el caso de reactivaciones y la presencia de adenopatía hiliar e infiltrados en TB pulmonar primaria. Sin embargo, dado que la TB no tiene imágenes que puedan considerarse patognomónicas, la RX es poco específica, y por ello, en la actualidad, se considera que una persona sintomática, con una RX anormal debe ser sometida a test específicos para buscar o descartar la presencia de TB activa. En efecto, ésta es la secuencia que se recomienda en campañas de tamizaje en diversos contextos, incluidas las cárceles(22,23,25).
- *Xpert MTB/RIF*: Esta técnica de diagnóstico molecular automatizada, ha sido la

mayor innovación en cuanto al diagnóstico de TB en el último tiempo. El examen permite detectar tanto el agente, como su susceptibilidad antibiótica al mismo tiempo. La gran innovación radica en que, al ser automatizado, entrega resultados en dos horas, permitiendo iniciar el tratamiento el mismo día del examen, lo que ofrece una ventaja sustancial respecto a los anteriores exámenes. Junto a ello, los requerimientos de bioseguridad y la necesidad de entrenamiento del personal sanitario, son mínimos, lo que facilitaría enormemente su uso en terreno y en el nivel primario de atención. Se ha descrito la sensibilidad del test entre 72% y 92%, con una especificidad del 99%. Con esas credenciales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no ha dudado en recomendar la inclusión de esta técnica, considerándola como la prueba de preferencia en el estudio de niños y adultos en que se sospeche la presencia de agentes multidrogoresistentes(20). Sin embargo, es mucho más cara que la baciloscopía. En Chile, está disponible solo en forma limitada, no puede ser utilizada en el control de tratamiento, no puede sustituir al cultivo (el que debe realizarse de todas maneras) y tiene un valor predictivo positivo bajo para la resistencia a rifampicina en el país, debido a la baja prevalencia de resistencia(26).

En Chile, el Manual De Organización y Normas Técnicas del programa de TB del Ministerio, define el uso de baciloscopía y cultivo para el diagnóstico etiológico de la TB pulmonar, reservando la secuenciación y estudio de susceptibilidad de las cepas a casos seleccionados. En aquellos casos en que no se logra la comprobación microbiológica, se recomienda seguimiento clínico radiológico y aplicación de tratamiento de prueba(23,26).

Aún así, la búsqueda de casos en Chile, actualmente se considera baja. El índice de pesquisa (IP) de TB es uno de los parámetros utilizados para evaluar el desempeño de los programas de TB. El indicador relaciona el número de baciloscopías para diagnóstico de TB pulmonar sobre el total de consultas de morbilidad de personas mayores de 15 años, con una meta de 50 baciloscopías por cada 1000 consultas. Para el año 2018, el IP a nivel nacional fue de solo 21,2 indicando un bajo índice de sospecha de la TB en la red asistencial(27).

2.1.4 Tratamiento de la Tuberculosis

En relación al tratamiento de la TB, las grandes organizaciones internacionales, como la Unión Internacional Contra la Tuberculosis (UICT) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) estructuraron y facilitaron la implementación de los modernos Programas de Control de la TB basados en la llamada estrategia DOT, a escala mundial.

La aplicación del DOT generó amplio consenso a nivel mundial, más aún cuando se agregó al tratamiento la Rifampicina, que logró abreviar notablemente la duración de la quimioterapia. Desde entonces, pasó a llamarse DOTS "Direct Observed Treatment Short-Course", es decir tratamiento bajo observación directa de corta duración. Los medicamentos de primera línea contra la TB, que componen el esquema clásico de tratamiento, incluyen los siguientes: Isoniazida; Rifampina; Etambutol y Pirazinamida (19,21).

Sin embargo, la estrategia DOTS tiene implicaciones mucho más vastas. Comprende cinco medidas fundamentales, que cuando son bien aplicadas, determinan una importante disminución del problema de la TB, sean cuales fueren las condiciones socio-económicas de cada país(28):

1. Compromiso político de los gobiernos de crear y financiar una estructura adecuada que asegure el éxito de las medidas que siguen.
2. Diagnóstico basado en la baciloscopía, mediante la localización de casos de TB en los enfermos "sintomáticos respiratorios" que consultan espontáneamente en los Servicios de Salud con tos de más de dos semanas de duración.
3. Tratamiento acortado y supervisado por personal de salud especialmente entrenado para observar cómo el enfermo ingiere los medicamentos prescritos.
4. Suministro regular de fármacos e insumos de laboratorio
5. Sistemas uniformes de registros e información que permitan la evaluación de la marcha del programa y la aplicación de medidas correctivas que lo perfeccionen. Por ejemplo, es esencial medir los resultados del tratamiento a través del estudio de cohortes de todos los enfermos que inician la terapia(29).

En Chile, el PROCET, ha ejecutado todos los elementos de la estrategia DOTS, lo que derivó en una notable disminución de la incidencia de la TB en los últimos decenios. De hecho, Chile es uno de los pocos países del continente que ha alcanzado el llamado "umbral de la etapa de eliminación de la Tuberculosis" que se alcanza cuando la incidencia anual de la enfermedad es menor de 20 casos nuevos por 100.000 habitantes(30–33).

Es preciso considerar que las drogas usadas en los esquemas de tratamiento contra la TB tienen cierto nivel de toxicidad, por lo que se recomienda monitorizar la respuesta que tiene el paciente a los fármacos. Asimismo, es necesario evaluar esta respuesta con el fin de detectar una posible resistencia a los antibióticos. Por lo anterior, se recomienda realizar evaluaciones periódicas para analizar las manifestaciones clínicas, exámenes

bacteriológicos (Baciloscopías o cultivo) y si es necesario, hacer seguimiento radiológico. Una baciloscopía negativa al finalizar el tratamiento es considerado el indicador de éxito de tratamiento(21,23).

La norma del Ministerio de Salud de Chile define la realización de controles mensuales, que deben ser realizados por un médico. El control incluye una baciloscopía mensual y cultivo al segundo mes. Además de lo anterior, un examen radiológico al inicio y fin del tratamiento. También define un régimen de monitoreo para los fracasos de tratamiento, para ser realizado por un neumólogo(21,26).

El último reporte del programa de TB del Ministerio de Salud no incluye información sobre la frecuencia de efectos adversos a las drogas, pero si reporta información sobre la proporción de abandonos, fracasos de tratamiento, fallecidos y traslados sin información. Todos los indicadores, excepto el fracaso, son superiores a las metas establecidas, reflejando debilidades tanto en el diagnóstico, como en el monitoreo de los pacientes(27,29,34).

2.1.5 Estudio de contacto y vigilancia epidemiológica de la Tuberculosis

La Organización Mundial de la Salud recomienda que los Servicios de Salud realicen la búsqueda de TB en todas las personas que hayan estado en contacto con casos de TB infectantes. Al tratarse de una enfermedad de contagio directo entre personas, la pesquisa activa de casos ha demostrado ser más eficiente que la indicación de baciloscopías a todas las personas con síntomas respiratorios. Lo anterior cobra especial importancia en poblaciones particularmente vulnerables, como los son los niños menores y las personas con VIH/SIDA; la recomendación es que en los contactos se busque la TB activa y la infección latente(35).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), considera como “contacto” a todas las personas que estuvieron con el caso, desde tres meses antes de su diagnóstico y por una suma de tiempo que exceda las 120 horas acumuladas en el lapso de los tres meses; esto incluye por supuesto, a las personas con que comparte domicilio. También indica el uso de la tuberculina o la determinación de la liberación de interferón gamma (IGRA) para la detección de la infección tuberculosa latente (ITBL)(15).

La norma técnica del programa chileno tiene como meta estudiar al 90% de los contactos censados de los casos índices con bacteriología positiva. En el año 2018 se estudió al 83,2% de los contactos censados a nivel nacional, lo que representa una baja con respecto al año anterior. Solo nueve de los 29 Servicios de Salud en Chile, cumplieron con la meta del programa(21,27).

Por otra parte, la vigilancia de la TB se basa principalmente en el monitoreo sistemático de la incidencia, a través de la notificación obligatoria de los casos diagnosticados, y de la mortalidad, a través de los registros de defunciones. Idealmente, el sistema de reporte debe ser capaz de integrar información de diversas fuentes, incluyendo centros de atención, prestadores individuales y laboratorios(15,21). El sistema de vigilancia permite determinar la efectividad del programa, la distribución y comportamiento de la enfermedad, así como los recursos que se necesitan. Para que sea efectivo, éste sistema debe contemplar a toda la población y no solo a los beneficiarios del sector público(35).

En Chile la TB se encuentra entre las enfermedades de notificación obligatoria (ENO), lo que obliga tanto a los médicos tratantes, y a los laboratorios clínicos públicos o privados. Se exige ambos reportes, puesto que la información que entregan los laboratorios permite

detectar casos que pudiesen no haber sido notificados por los tratantes y así, completar la información sobre la confirmación del diagnóstico(36).

Se deben notificar todos los casos, con periodicidad diaria. El reporte se hace a través de un formulario de notificación ENO que debe ser llenado en forma individual para cada caso y ser enviado a la autoridad sanitaria regional respectiva. Desde la autoridad sanitaria regional se informa a los encargados del programa de TB del área correspondiente y se coordina la investigación de contactos. El Código Sanitario establece que la notificación es responsabilidad del médico tratante, y que cuando éste es parte de la dotación de un establecimiento, la responsabilidad se delega al director del referido establecimiento, exponiéndose a multas si se detecta una omisión en esta tarea(21,36).

El formulario de notificación es único para todas las enfermedades bajo vigilancia, permite individualizar cada caso, con nombre, RUT, dirección, edad, fecha de nacimiento e información de contacto, como teléfono. Para la notificación de TB, se requiere informar además si se trata de caso nuevo o recaída y la localización de la enfermedad, pero lamentablemente omite el registro de factores de riesgo que pudiesen ser de gran ayuda desde el punto de vista epidemiológico, como las condiciones de migrante, infectado con VIH o privado de libertad(36).

Por ello, el PROCET, lleva un sistema de vigilancia paralelo, en que solicita que se complete la información sobre factores de riesgo de los casos notificados(29), sin embargo, no hay una integración automática de los datos, lo que genera evidentes inconvenientes para la gestión sanitaria.

Además de eso, se observan otras falencias; los datos de la vigilancia de enfermedades de notificación obligatoria eran publicados periódicamente por el Departamento de Estadísticas e Información en Salud en su página web. Actualmente está discontinuado. El único recurso oficial con que se cuenta es la publicación anual sobre la situación de la TB que realiza el Programa Nacional de TB, donde se incluye los parámetros epidemiológicos además de los indicadores de desempeño del Programa.

2.1.6 Programa chileno de control y eliminación de la tuberculosis (PROCET)

La lucha antituberculosa en Chile comenzó a organizarse junto con la formación del Servicio Nacional de Salud en 1952, lo que permitió aplicar estrategias de control en todo el territorio nacional. Continuó con la aplicación de tratamientos bajo el concepto del DOT, enfoque muy diferente al habitual de entrega de fármacos a los pacientes. Con la creación posterior de una red de laboratorios de bacteriología de la TB, asesorados en su calidad por el Instituto de Salud Pública, comenzó la pesquisa bacteriológica a través de la baciloscopia de expectoración en sintomáticos respiratorios (Tosedores con expectoración por más de 15 días) desplazando a la entonces popular radiología en formato de Abreu (37).

Un avance fundamental en la concepción del programa fue la iniciativa del Dr. Manuel Zúñiga, de fijar plazos concretos para la eliminación de la TB como problema de salud pública en Chile, creando en el 1973 el primer programa de control de la TB de carácter nacional, con objetivos y estrategias claramente definidas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la TB, y con elementos de gestión y registros sistemáticos (38).

También resulta destacable que, aún en tiempos difíciles, se haya podido efectuar casi todos estos años un "Curso Clínico-Epidemiológico de Tuberculosis", para médicos, enfermeras, y profesionales de laboratorio de Chile y Latinoamérica, que ha permitido mantener una masa crítica de profesionales expertos en cumplir las normas del PCT. La experiencia adquirida en estos cursos sirvió de base para la publicación del libro "Tuberculosis", cuyas segunda y tercera ediciones fueron incorporadas por la Organización Panamericana de la Salud dentro de su Programa de Textos y repartidas por toda América Latina (23).

Por otra parte, el PCT tuvo la fortuna, desde sus inicios, de contar con la asesoría de una serie de expertos internacionales, entre los cuales se destacan el Profesor Georges Canetti en Bacteriología, y al experto en Epidemiología y Programas de Control de la Tuberculosis Karel Styblo (37). Igualmente afortunado fue contar con una sucesión de Jefes de Programa, en el Nivel Central del Ministerio de Salud, de excepcional calidad y dedicación. Durante este largo período, de más de 60 años, también ha funcionado con escasas interrupciones, un Comité Regional de Tuberculosis al que asisten regularmente médicos, enfermeras y laboratoristas de todas las áreas de Santiago, prestos a solucionar los múltiples problemas que se van presentando. Es evidente que todos estos factores contribuyeron a la mantención y perfeccionamiento del PROCET a través de los años (38).

Desde entonces, el programa ha seguido mejorando, hasta que en 1997 se decidió crear un Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) con metas más definidas. La evaluación sostenida y oportuna de esta estrategia permitió un adecuado perfeccionamiento de las normas programáticas (32,33).

Actualmente, el programa antituberculoso chileno conserva la gratuidad para todos los residentes en el país, sin limitaciones previsionales, y garantiza la pesquisa bacteriológica para la localización diagnóstica de casos pulmonares contagiosos (bacilíferos), así como el tratamiento de todas las formas de TB con esquemas normados (33), sin embargo, esta virtud pierde su sentido si las personas más vulnerables no acceden a los Servicios de Salud.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

2.2.1 Tuberculosis en el Mundo

En el año 2014, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la estrategia “Fin a la Tuberculosis”, cuyo propósito es acabar con la epidemia mundial para el año 2035, reduciendo el número de muertes en un 95% y la tasa de incidencia en un 90%(39). Sin duda es una meta ambiciosa, especialmente considerando que implica una reducción mundial de la incidencia de la enfermedad de 10% por año, cuando la disminución actual sólo alcanza el 2% anual, y que se espera disponer de herramientas tecnológicas adicionales, incluida una vacuna, sólo a contar del año 2025(30).

En septiembre del año 2018 se realizó la primera reunión de alto nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas en favor de la lucha contra la TB. Jefes de Estado y de Gobierno, Ministros de salud y de otros sectores, líderes de organismos de Naciones Unidas, organizaciones no gubernamentales, instituciones académicas, filantrópicas, del sector privado y de la sociedad civil, participaron bajo el lema “Unidos para poner fin a la Tuberculosis: Una respuesta mundial urgente a una epidemia mundial”(40).

Aquella instancia constituyó un hito histórico en la batalla contra la TB, no sólo por la visibilidad que adquiere esta epidemia en la gobernanza mundial, sino también porque, a través de compromisos concretos adquiridos por los Estados participantes, se establecieron como focos principales:

- Acceso oportuno a diagnóstico y tratamiento
- Manejo de la TB latente en poblaciones en riesgo
- Abordaje programático de la TB infantil
- Mejoras en diagnóstico y tratamiento de la TB resistente a fármacos
- Focalización de acciones intersectoriales en poblaciones priorizadas.

Este punto de inflexión se da en el momento en que se observan resultados deficientes de la estrategia global “Fin de la Tuberculosis”. Las metas establecidas por esta estrategia para reducir la incidencia y mortalidad por TB al año 2035, se ven amenazadas por un progreso anual muy lento e insuficiente(27).

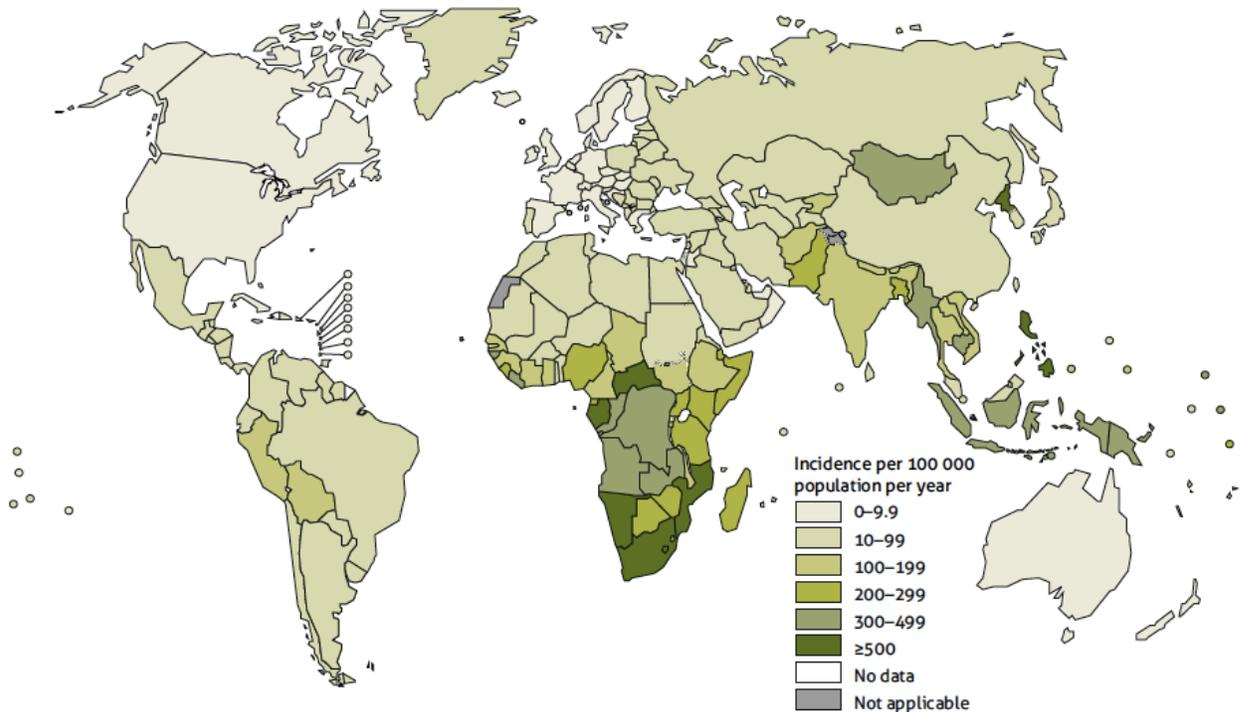
El último informe mundial de TB 2019, confirmó que la TB sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo, así como la primera causa de muerte entre las personas infectadas por el VIH, y entre las relacionadas con la resistencia a antimicrobianos.

A nivel mundial, se estima que 10.0 millones (rango, 9.0–11.1 millones) de personas enfermaron de TB en 2018; número que ha sido relativamente estable en los últimos años. La carga de la enfermedad varía enormemente entre países: de menos de 5 a más de 500 casos nuevos por cada 100 000 habitantes por año, con un promedio global de alrededor de 130.

En 2018 hubo un estimado de 1.2 millones (rango, 1.1–1.3 millones) muertes por TB en personas VIH negativas y 251 000 muertes (rango, 223 000–281 000) entre personas seropositivas, ambas cifras con una reducción del 27% y 60% respecto a lo que ocurría en el 2000. Así, la mortalidad global ha descendido un 46 % desde el año 2000 al 2018.

Geográficamente, la mayoría de los casos se presentaron en las regiones del Sudeste Asiático (44%), África (24%) y el Pacífico Occidental (18%), con porcentajes menores en el Mediterráneo Oriental (8%), las Américas (3%) y Europa (3%). Ocho países representaron dos tercios del total global: India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Filipinas (6%), Pakistán (6%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) y Sudáfrica (3%) (figura 1).

Figura 1. Incidencia Mundial de Tuberculosis, 2018



Fuente : Informe Mundial sobre Tuberculosis 2019

Además, según las estimaciones de la OMS, 1 millón de niños se enfermaron y 233 000 murieron por causa de la TB en 2017. Sin embargo, la carga real de TB en los niños es probablemente mayor, dado el desafío en el diagnóstico de la TB infantil.

Por otra parte, se estima que a nivel mundial, las personas que viven con VIH tuvieron 19 veces más probabilidades de enfermarse de TB que las personas sin VIH. En efecto, durante el 2018, 862 000 personas con VIH enfermaron de TB.

Así, la TB sigue siendo el asesino infeccioso más mortal del mundo. Cada día, más de 4000 personas pierden la vida a causa de la TB y cerca de 30,000 personas enferman con esta enfermedad prevenible y curable(10).

2.2.2 Tuberculosis en América

Según la OMS, la región de América Latina y El Caribe (ALC) presenta serios problemas para enfrentar la TB debido a que, por una parte, ha habido un relajamiento en los programas de control, así como por el hecho de que la enfermedad ha progresado a formas más agresivas –como la TB multifármacoresistente o multidrogo-resistente (TB-MFR/TB-MDR) y la TB extremadamente resistente (TB-XDR)–, además del aumento de la comorbilidad entre TB y diabetes mellitus (DM), y de la coinfección TB y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)(39).

El panorama de la TB en ALC se presenta aún más grave, debido a que existen determinantes sociales de la salud, tales como, desigualdad, inequidad, concentración de riqueza y extensión de la pobreza, que dificultan o impiden a grandes núcleos de la población el acceso en calidad y cantidad a los Servicios de Salud. Dichos determinantes

sociales son generados y resultado de la implantación de políticas socioeconómicas y ambientales, así como de procesos de globalización y migración, entre otros, que conllevan, por una parte, débiles y poco eficaces sistemas de salud y, por otra, poblaciones con elevada vulnerabilidad a la TB por hacinamiento, malnutrición, diabetes y VIH, entre otras causas(41–43).

La OMS estimó 289.000 casos nuevos y recaídas de TB para la región de las Américas para el 2018, lo que constituye solo un 2,9% de la carga mundial de TB y una tasa de incidencia de 29 por 100.000 habitantes(10). En toda la región, la tasa de incidencia más alta se observó en el Caribe (61,2 por 100.000 habitantes), seguido de América del Sur (46,2), América Central y México (25,9) y Norte América (3,3)(43).

En efecto, dentro del continente, existen grandes diferencias entre los países respecto a la carga de TB. Para el 2017 se estimó que el 62% de los casos de TB se encontraban circunscritos a cuatro países: Brasil, Perú, México y Haití. Por el contrario, países como EEUU y Canadá tienen la tasa más baja de TB (5 x 100000 hab), seguidos de Cuba y Chile con las tasas más bajas de Latinoamérica, bordeando el umbral de eliminación avanzada(41)

El último reporte global definió como preocupante la situación de la región de las Américas de la OMS, debido a que mostró un aumento de la incidencia (de 27,3 pasó a 29 x 100.000 habitante en los últimos dos años), después de décadas de descenso, atribuido posiblemente a una tendencia al alza en Brasil durante 2016-2018(10,43).

Por otra parte, para la región, se estimaron 30.000 casos de TB asociados al VIH durante el 2017 (11% del total de casos de TB), de los cuales se notificaron 20.487. El 81,4% de los

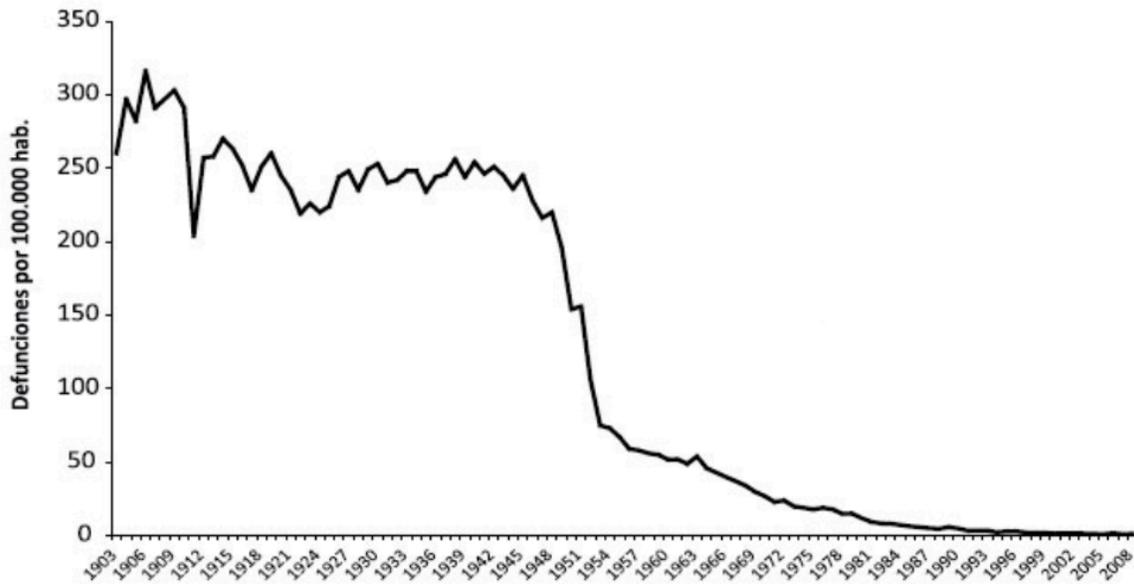
casos de TB tenía un resultado de la prueba de VIH, sin observarse mejoría en la cobertura en los últimos cuatro años. Entre los casos con prueba de VIH el 8,9% presentaba coinfección TB/VIH. Al analizar esta variable por subregiones, América del Sur presentó la menor proporción de casos de TB que conocían su estado de VIH (77%), cuando en el resto fue superior al 90%(41).

En cuanto a la TB en población pediátrica, para el 2017 se estimaron 33.200 casos de TB (12% del total) en niños menores de 15 años. Sin embargo, tan solo se notificaron 10.240 casos. (Figura 13). En cuanto al tratamiento en este grupo de edad, el éxito alcanzó el 79% en 2016, con una pérdida de seguimiento del 7% y un 10% de niños no evaluados(43).

2.2.3 Tuberculosis en Chile

En Chile la situación de la TB durante la primera mitad del siglo XX era terrible.

Entre 250 y 300 personas por 100.000 habitantes fallecían cada año de esta enfermedad. En realidad, la TB fue durante mucho tiempo la principal causa de muerte en la población adulta en nuestro país (Figura 2)(44).

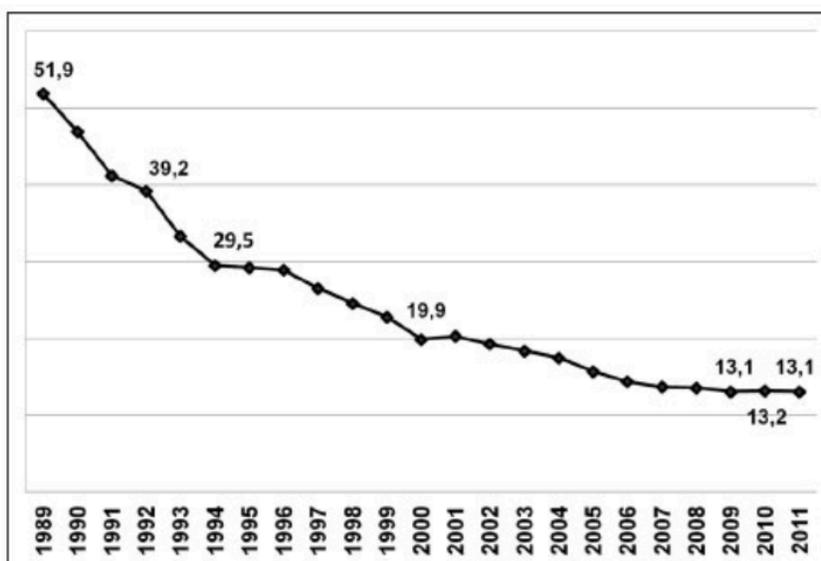
Figura 2. Mortalidad por tuberculosis. Chile 1903 -2008.

Fuente : Registro nacional del Programa de Tuberculosis.

Esta situación mejoró considerablemente en la segunda mitad del siglo XX, gracias a la creación del Servicio Nacional de Salud el año 1952 y a la posterior implementación del PROCET.

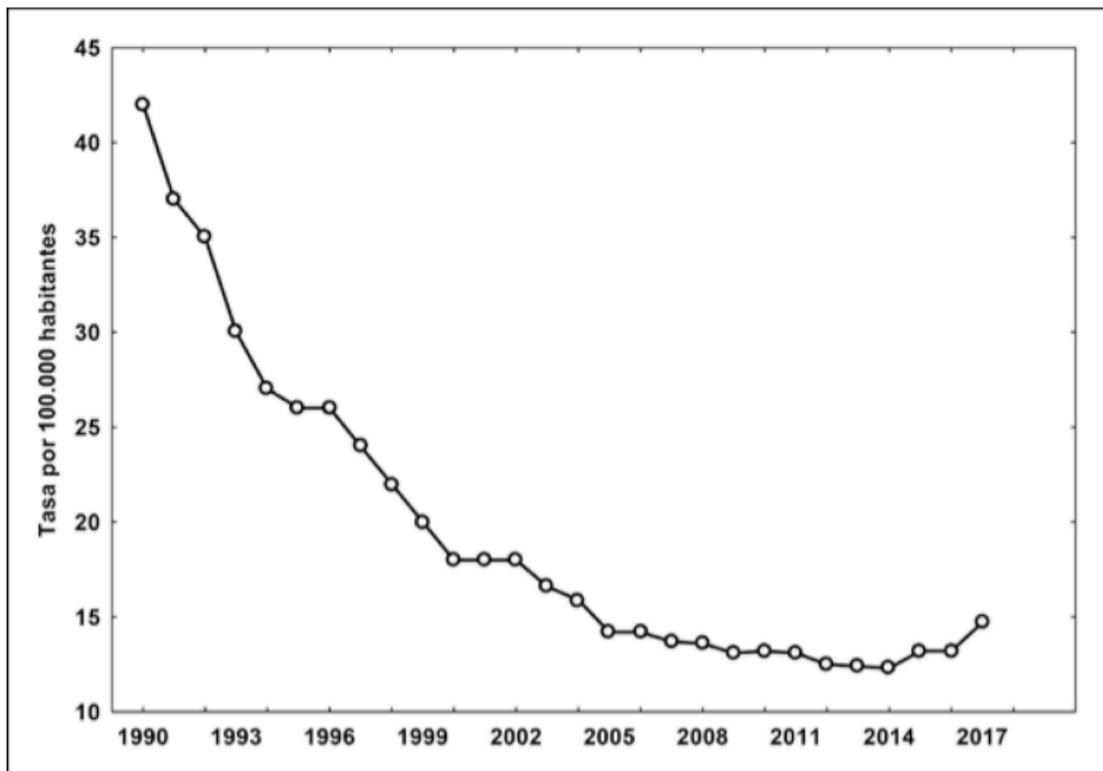
Concomitantemente con el inicio del PROCET, se dispuso de registros sobre la incidencia de la TB, los que muestran una reducción de más de la mitad de las tasas de esta enfermedad cada 10 años aproximadamente. Así, Chile alcanzó el llamado umbral de la etapa de eliminación de la TB, es decir, una incidencia de casos nuevos inferior a 20 por 100.00 habitantes, en el año 2000. Sin embargo, a partir de esa fecha, la magnitud de la declinación anual, que en la década 1990-2000 era de -7,8%, se fue reduciendo a -4% anual en el período 2000-2008, hasta llegar a una situación estacionaria a partir del año 2009 (33), como muestra la Figura 3.

Figura 3. Tasas de tuberculosis todas las localizaciones. Chile (1989-2011).



Fuente : Registro nacional del Programa de Tuberculosis.

Con esos avances, durante las últimas décadas, Chile ha sido el país de Sudamérica con menor incidencia de TB (41,43). El PROCET le había permitido al país reducir la mortalidad por TB en un 78%, así como reducir la incidencia en un 70% (21,43), no obstante, luego de décadas de resultados exitosos, el enlentecimiento en la reducción de incidencia ocurrido a partir del 2000 fue precedido por un aumento de ésta a contar del 2014, alcanzando los 14,9 x 100.000 en 2018, como se observa en la figura 4. Esta cifra sigue estando por debajo de la incidencia de la región, sin embargo, este hecho implica el primer retroceso sanitario desde la implementación del Programa (27).

Figura 4: Tasa de incidencia de Tuberculosis en Chile. Todas sus formas, 1990-2017.

Fuente : Registro nacional del Programa de Tuberculosis.

Además de eso, en la Región Metropolitana, como a lo largo de Chile existe un grave problema de equidad: En tanto en algunas zonas, como en el área oriente de Santiago, la incidencia de la TB es comparable a la de los países más desarrollados de occidente, en otras, como la comuna de Recoleta, las cifras de TB están por sobre los 50 x 100.000.

Un reciente trabajo aborda el tema del deterioro de la TB en Chile, y hace ver dos fenómenos importantes al respecto: Recortes presupuestarios y una profunda y prolongada debilidad del PROCET en todo el país. Con la excepción de la cobertura de la vacuna BCG en los recién nacidos, cada componente estratégico de la lucha contra la TB está debilitado, incluyendo las acciones de tamizaje, tasas de curación, letalidad y seguimiento de las

cohortes en tratamiento, el personal disponible y la infraestructura de laboratorio. Gobiernos consecutivos de diferente orientación política redujeron el presupuesto directo del PROCET, revelando una respuesta negligente mantenida y profundizada, a pesar de las recomendaciones de corrección efectuadas por la OPS (34).

Un último dato, no menos preocupante, tiene relación a la TB en población pediátrica. Durante el año 2018 se produjeron 76 casos de TB en menores de 15 años en Chile, de los cuales 39 son menores de 5 años. Esto representa un aumento de 90% de los casos infantiles respecto del año anterior (27).

Así, se concluye que ha habido un grave deterioro de la situación epidemiológica de la TB en Chile, que sucede en varias regiones, que está asociada al crecimiento porcentual de varios grupos de riesgo y ocurre en conjunto con recortes financieros, problemas operativos y escasez de recursos humanos.

2.3. DETERMINANTES SOCIALES Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TUBERCULOSIS

La vulnerabilidad a la TB está influida directamente por factores de riesgo relacionados con aspectos sociales. Por ello, tener una idea clara de los determinantes sociales asociados al desarrollo de la TB en poblaciones vulnerables, permitiría tener una mirada más amplia respecto a la prevención y el control de la enfermedad, en la que intervengan no sólo los prestadores de salud establecidos, sino toda la red de soporte comunitario, asegurando la incorporación de los diferentes actores de la trama social.

Conocer cuánto saben las personas acerca de la TB, así como las repercusiones sociales, prejuicios y estigmas que experimentan las personas que la padecen, debiesen ser aspectos claves a considerar a la hora de implementar una estrategia de prevención y control, con pretensiones de éxito.

Es un hecho que en Chile, tanto el perfil demográfico como epidemiológico están cambiando, y en ese sentido, la preocupación no debiese centrarse sólo en el aumento del número de enfermos; la coinfección por VIH, la gran afectación de la comunidad de inmigrantes y las resistencias a los medicamentos, son aspectos que merecen una especial atención dentro del marco de control de la patología.

A continuación se revisan algunos de los aspectos más relevantes al respecto.

2.3.1 Determinantes Sociales de la Tuberculosis

Entre los determinantes estructurales de la TB, se encuentran las desigualdades socioeconómicas globales, los procesos migratorios, la urbanización acelerada y el crecimiento rápido de la población. Muchas veces, son estas condiciones las que desencadenan otros determinantes sociales que son clave para el desarrollo de la TB, como la falta de alimentos, la malnutrición, las malas condiciones ambientales y de vivienda y las barreras geográficas y financieras de acceso a la salud, etc. Así, la distribución de la TB en la población, finalmente es un reflejo de la distribución de esos determinantes sociales (29).

La Red de Conocimientos sobre Condiciones de Salud Pública Prioritarias, perteneciente a la Comisión sobre los Determinantes Sociales de la Salud de la OMS, propuso que los determinantes sociales de la TB, podían ser ordenados por diferentes niveles de análisis, que irían desde la estructura de la sociedad, pasando por los factores ambientales y los grupos poblacionales, hasta llegar al nivel individual. Estos niveles de análisis serían: la estratificación social; las diferencias en exposición; las diferencias en vulnerabilidad; las diferencias en el impacto de la atención de salud y, finalmente, las diferencias en las consecuencias (46,47).

La *estratificación social* influye fuertemente en la magnitud y distribución de la salud en la sociedad. Factores como la clase social, la educación, la ocupación, la pertenencia étnica, y el ingreso, impactan en el desarrollo de la TB incluso antes de enfermar, porque afecta la probabilidad de contacto con personas con TB activa, que es el factor clave para que se produzca la enfermedad. En consecuencia, aquellas personas de los estratos sociales más altos tienen menor probabilidad de contacto con una persona con TB activa, dado que la enfermedad afecta predominantemente a los segmentos más desfavorecidos de la población (48).

Las personas con una posición social desmejorada tienen mayor exposición a diversos factores de riesgo, como condiciones inadecuadas de vivienda, hacinamiento, mala iluminación o ventilación, ambientes laborales riesgosos o insalubres, entre otros. Todos ellos favorecen la sobrevivencia del agente, facilitando su transmisibilidad. Además, la presencia de contaminantes al interior de los recintos, como son el tabaco, el uso de leña o carbón para cocinar o con fines de calefacción, afectan directamente la respuesta inmune del huésped, aumentando la vulnerabilidad a la infección (9,49,50).

Lo complejo es que ciertos factores de riesgo coinciden de manera conjunta en algunos grupos poblacionales, lo que claramente aumenta su vulnerabilidad. Por lo general, son poblaciones donde además, se suman la exclusión social, los bajos ingresos y la malnutrición, entre otros (9).

La posibilidad de que determinado tratamiento sea exitoso, dependerá de la existencia de condiciones adecuadas de acceso al sistema de salud, la capacidad de pesquisar tempranamente la enfermedad y un acceso oportuno a laboratorio e imagenología, para que una vez diagnosticado, el paciente pueda adherir a los seis meses de tratamiento. Del mismo modo, el riesgo de fracaso en la terapia o de desarrollar resistencia antibiótica, dependerá de la probabilidad de que el paciente complete su tratamiento, cuestión que a su vez, también está determinado por los factores antes mencionados(51,52).

La OMS hizo un análisis de los países que aportan mayor carga de TB a nivel global, con el fin de estimar el riesgo atribuible poblacional de determinados factores de riesgo que se sabe, afectan la respuesta inmune. Por medio de este análisis se concluyó que la presencia de factores como la infección por VIH, la malnutrición, el hábito tabáquico, la diabetes, el abuso del alcohol y la contaminación intradomiciliaria, eran los determinantes que mayormente contribuían al riesgo poblacional de TB en esos países. Coincidentemente, dichos factores son más frecuentes en los grupos de nivel socioeconómico bajo, quienes además tienen mayor probabilidad de tener contacto con personas con TB activa y en ambientes que favorecen la infección(42).

De ese modo, los factores sociales, determinan la historia natural de la enfermedad, en cada una de sus etapas.

Después de haber revisado brevemente los aspectos vinculados al rol de los determinantes sociales de la enfermedad, conviene analizar la situación en particular de dos de los grupos más vulnerables a la TB: la población migrante y las personas con coinfección TB-VIH. Este es el tema que se aborda en la siguiente sección del marco teórico.

2.3.2 La migración como factor de riesgo y población vulnerable

Ante la emergencia y reemergencias de algunas enfermedades transmisibles, el fenómeno migratorio ha cobrado un protagonismo en las discusiones que buscan explicar estos fenómenos epidemiológicos (53).

En efecto, se ha señalado a los migrantes como uno de los principales grupos sobre los que se debe focalizar las acciones. Hoy, se sabe que la inmigración de personas provenientes de países con alta tasa de TB, contribuye a la carga de enfermedad en países con baja incidencia (51,54,55), y se ha señalado que el fenómeno migratorio resulta esencial a la hora de analizar la situación de aquellos países en que ha ocurrido un enlentecimiento en la reducción de incidencia(56–59).

Son muchos los factores socioculturales, económicos y políticos que inciden en el riesgo de las personas, pero las limitaciones y condiciones de vida, que deben enfrentar los migrantes, los sitúa a ellos como un grupo especialmente vulnerable (60,61).

La migración en sí, no es un factor de riesgo, pero puede someter a las personas a situaciones que aumentan su probabilidad de adquirir enfermedades (62,63). Estatus migratorio, barreras idiomáticas y culturales, desconocimiento y su estigmatización conducen a la persona a un aislamiento, convirtiéndolo en una persona con alto riesgo de

enfermar y hasta fallecer. Asimismo, la baja confianza en el equipo de salud y su escasa adherencia a la terapia, lo convierte en un paciente difícil de pesquisar y tratar (48,64,65).

En 1986, por ejemplo, EEUU experimentó un aumento notable del número de casos de TB, lo que marcó un hito para la comunidad científica, debido a que para ese país, significó el primer gran retroceso sanitario en décadas, atribuyéndose este fenómeno a la llegada de migrantes (66). De forma similar, la evidencia sugiere que más de la mitad de los casos de TB diagnosticados en el centro y norte de Europa, en la última década, se da en inmigrantes, por lo que es preciso graficar tanto las curvas de incidencia para población autóctona, que en su mayoría se presentan de forma descendente, como para población foránea, que en su mayoría tienden al alza (42,51,55,67,68).

La evidencia científica sugiere que la principal causa de la diferencia entre la Tasa de Incidencia de TB en casos autóctonos y extranjeros sería la reactivación de TB Latente(51). Se han descrito diferencias en cuanto al riesgo de exposición a patógenos, vulnerabilidad a infecciones, vacunación, susceptibilidad genética, deficiencias nutricionales, comorbilidades, estatus socioeconómico, creencias culturales acerca de la TB y barreras de acceso a la salud (61,64,69).

En los últimos 30 años, el proceso migratorio se ha presentado con mayor intensidad en Chile. Si en 1982, se estimaba que los extranjeros que llegaban al país eran cerca de 83.000, esa cifra alcanzó los 745.772 en el 2017 (70). El 65,3% de ellos se concentra en la RM y provienen principalmente de Perú, Colombia, Venezuela, Bolivia, Argentina y Haití, constituyendo en su conjunto, un 77,6% de la población inmigrante internacional en Chile (71); todos países con mayor incidencia de TB que Chile (27,43).

El temor que produce la asociación inmigración y TB en ciudades en que los porcentajes de inmigrantes son muy elevados, impacta de forma muy negativa en el marco de la convivencia social. La creencia de una posible transmisión inmigrante-autóctono no implica que sea precisamente ésta la realidad en la que vivimos. De hecho, es poco probable que suceda si tenemos en cuenta los sistemas de agrupación y convivencia, y la transmisibilidad casi exclusiva entre ellos mismos(53). En un estudio realizado en inmigrantes en San Francisco, en el que se utilizaron técnicas de epidemiología molecular para analizar la transmisión de la TB, se confirmó la hipótesis del contagio interno entre los inmigrantes y prácticamente la ausencia de contagio a autóctonos(72).

En Chile, existen pocos estudios nacionales dedicados a la TB, y aún menos evidencia de si este incremento está afectando la epidemiología de la enfermedad en poblaciones autóctonas(31–34,73).

La compleja relación entre inmigración y salud dificulta el desarrollo de investigación en el ámbito, principalmente debido a que la salud de los inmigrantes está determinada por un sin número de variables, que ya fueron mencionados, pero también debido al tiempo de residencia que permanecen en el país de acogida(74).

De igual manera, el impacto que tienen los procesos sobre las tasas de TB de cada país, dependerá de qué tan oportunas y adecuadas sean las políticas que se desarrollen para esta población, pues, como ya se ha visto en otros países, el sometimiento a condiciones de vida precarias no hará más que facilitar la emergencia y reemergencia de enfermedades infecciosas como la TB(75,76).

Así, no hay duda que la inmigración, sobre todo aquella de grandes colectividades, supone un enorme desafío para los programas de TB, los cuales deben adaptarse a las características de los inmigrantes según sus regiones de origen.

Un tratamiento accesible, así como un debido seguimiento, con DOT plenamente implementado, resulta clave para abordar pacientes cuyo riesgo de abandono o incumplimiento es alto (12,77). Asimismo, pareciera ser que, mejorar las condiciones de vida tanto social como laboral, es tan indispensable como lo anterior al momento de tratar la TB, desde el punto de vista poblacional.

De allí que otros países, han implementado un sistema de agentes comunitarios en salud (ACS), que permita la articulación entre el sistema sanitario y grupos y/o colectividades, de forma tal que el primer contacto de salud se realice precisamente en aquellos lugares donde se está propagando la enfermedad, y así facilitar su cese oportuno (78,79).

2.3.3 Coinfección de TB-VIH

Chile fue el país que reportó el mayor aumento de casos de VIH en los últimos cinco años en América Latina (80); en efecto, la Tasa de Incidencia de VIH en Chile aumentó casi en un 200% pasando de 17,5 x 100.000 en el 2010 a 37,5 x 100.000 en 2018 (81).

Esto es altamente preocupante para el país puesto que la coinfección TB-VIH, resulta altamente letal cuando ambas infecciones se potencian una a otra, apresurando el deterioro de las funciones inmunológicas, pudiendo llevar a una muerte prematura si no se trata adecuada y oportunamente (82). La infección concomitante VIH y *Mycobacterium tuberculosis*, se traduce en un riesgo anual de 2-7% que en forma acumulada puede llegar

hasta un 50-60%, cuando en la población VIH negativa el riesgo es del 5-10 % de por vida (83).

La evidencia establece que el riesgo que tiene una persona con VIH de desarrollar una TB activa, es cerca de 20 veces mayor que el riesgo que corre el resto de la población mundial (10).

De hecho, la TB sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en personas con VIH (31,9%) (80,84). Un estudio determinó mediante autopsias de pacientes con VIH, que en el 66,7% de ellos se detectó infección por *Mycobacterium tuberculosis* (85). Asimismo, se estima que aproximadamente, una de cada cinco muertes por TB correspondería a personas seropositiva para el VIH (18,8%) (10).

El problema se agudiza, si se estima que el 49% de las personas que viven con TB y VIH desconocen su coinfección (86), y solo el 39%, ha recibido tratamiento para ambas infecciones (80). Dificultades como la capacidad de identificar oportunamente los casos, implementar un sistema de notificación eficiente y la falta de identificación de grupos de riesgo, pueden llevar a un subdiagnóstico tanto de VIH, como de la coinfección (87).

Estudios en Europa han mostrado que los migrantes diagnosticados con VIH, tienden a consultar tardíamente por atención y tratamiento, en comparación a los nacionales (88). Adicionalmente, la evidencia muestra que la población migrante en Europa con coinfección por TB-VIH, han sido especialmente propensos al fracaso del tratamiento, a la resistencia farmacológica y a una muerte prematura (89).

Tras lo anterior, se esconde un importante problema referido al acceso efectivo a la salud sexual y reproductiva a través de los servicios públicos. Se ha descrito que tanto la

oportunidad de atención, como la calidad de las prestaciones estarían fuertemente afectadas por inequidades asociadas al estatus migratorio. En ello tendrían responsabilidad, las propias reparticiones públicas y sus funcionarios, quienes, en la práctica, cierran o abren las puertas del sistema con un preocupante sesgo discrecional (90).

Ante eso, parece oportuno recordar que la responsabilidad social del Estado no debe hacer olvidar la responsabilidad individual del personal de salud: la no discriminación es un deber ético de todos y el trato humanitario refleja el respeto por la dignidad del enfermo y la empatía hacia su dolencia (41).

También, se ha visto que entre algunos colectivos de jóvenes inmigrantes en Chile existe un bajo nivel de conocimiento en relación a la prevención y formas de transmisión del VIH. En mujeres específicamente, se observa que el nivel de estrés e incertidumbre asociados al proceso migratorio, favorecen las situaciones de riesgo y perjudica las posibilidades de protección contra el VIH (91). Datos epidemiológicos de la notificación por VIH muestran que la proporción de personas notificadas nacidas fuera del país ha pasado de un 2% en los quinquenios de 1998 a 2012 a un 11,6% en el quinquenio 2013-2017, siendo el 85% de sexo masculino. El año 2017 el porcentaje de extranjeros notificados representó el 19% del total de casos (92).

Con esta sección finaliza la revisión del marco conceptual y teórico de la tesis, para dar paso a la justificación del estudio. Posterior a dicha sección, se presentan los objetivos del trabajo, así como la metodología que se propone para dar respuesta a los mismos.

3. JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

Durante las últimas décadas, Chile ha sido el país de Sudamérica con menor incidencia de TB (43), manteniéndose cercano a los 13 casos por 100.000 habitantes (27).

El PROCET, es una política pública que le ha permitido al país, reducir la mortalidad por esta enfermedad en un 78%, pasando de 5,8 a 1,3 muertes por 100.000 habitantes entre 2004 y 2013, así como reducir en un 70% la incidencia, pasando de 46,5 casos a 12,4 por 100.000 habitantes entre 1990 y 2013 (21,43,93).

No obstante, luego de décadas de resultados exitosos, a partir del 2000 ocurrió un enlentecimiento en la reducción de incidencia y desde el 2014, un aumento de ésta, alcanzando los 14,7 x 100.000 en 2017 (27). Esta cifra sigue estando por debajo de la incidencia de la región, sin embargo, implica el primer retroceso sanitario desde la implementación del Programa (27).

Publicaciones asocian el fenómeno del enlentecimiento en la reducción de incidencia, a la aparición de nuevos grupos susceptibles, como la población extranjera (42,48,56,58,60,94,95). La migración en sí, no es un factor de riesgo, pero puede llevar a las personas a situaciones que aumentan su riesgo de adquirir enfermedades (48,55,64). Estos presentarían escasa adherencia a la terapia, baja confianza con el equipo de salud y, en muchas ocasiones son víctimas de estigmatización lo cual los conduce a situaciones de aislamiento y discriminación, convirtiéndolos en sujetos especialmente vulnerables (42,51,52).

Estudios muestran que en aquellos países que han alcanzado una baja incidencia de TB, los casos autóctonos comienzan a perder importancia relativa frente a los casos extranjeros (42,51,55), los que pueden presentarse como personas que viajan con la enfermedad, o que contraen la infección a poco tiempo de haber arribado al país (52,67).

En los últimos 30 años, Chile ha tenido un aumento sostenido de extranjeros que llegan al país, pasando de 83.000 migrantes en 1982, a 745.772 en el 2017 (70,71). El 65,3% de ellos se concentra en la RM. Los principales países de origen son: Perú, Colombia, Venezuela, Bolivia, Argentina y Haití (71,96); todos países con mayor incidencia de TB que Chile (43).

Por otro lado, la TB sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en personas con VIH (31,9%) (80). Un estudio mostró que, en autopsias de pacientes con VIH, la TB estaba presente en 69% de ellos (85). Asimismo, se estima que aproximadamente, una de cada cinco muertes por TB correspondería a personas viviendo con VIH (18,8%) (10).

Resulta crucial incorporar a la discusión lo anterior, dado que Chile fue el país que reportó el mayor aumento de casos de VIH en los últimos cinco años en toda América Latina (80); en efecto, la Tasa de Incidencia de VIH en Chile aumentó casi en un 200% pasando de 17,5 x 100.000 en el 2010 a 37,5 x 100.000 en 2018 (81).

El problema se agudiza al considerar que estimaciones revelan que el 49% de las personas que viven con TB y VIH desconocen su coinfección (86), y solo el 39%, ha recibido tratamiento para ambas infecciones (80). Dificultades como la capacidad de identificar oportunamente los casos, implementar un sistema de notificación eficiente y la falta de

identificación de grupos más expuestos a la infección, pueden llevar a un subdiagnóstico tanto de VIH, como de la coinfección (87).

Junto con la reemergencia epidemiológica de TB ocurrida en Chile, también se ha visto un consecuente aumento de casos en otro de los grupos vulnerables: la población infantil. El número de casos de TB Pediátrica experimentó un aumento del 90% respecto de los casos infantiles del año anterior durante el 2018 (76 casos) (27).

Reconocer y detectar los casos de TB en población infantil es de suma importancia, puesto que por un lado, un caso nuevo de TB pediátrica puede servir como un indicador de que hubo una transmisión reciente en la comunidad (97) y por otra parte, un caso no tratado de infección tuberculosa latente (ITBL) en niños representa el reservorio del cual emergerán futuros casos activos y contagiosos, planteando un significativo obstáculo a largo plazo para las aspiraciones mundiales de eliminación de la TB (98).

Por todo aquello, es que la prevención, detección y tratamiento de TB en grupos vulnerables como la TB en población migrante, la coinfección por TB/VIH y la TB en menores 15 años, suponen un enorme desafío para el sistema sanitario. Así, el propósito de este estudio es describir tanto la evolución socio-epidemiológica de los casos de TB, en Servicios de Salud de la Región Metropolitana como la de los casos de coinfección de TB-VIH y de los casos de TB Pediátrica, junto con los aspectos asociados a su ocurrencia, en el periodo 2005 al 2018.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

4.1 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Qué cambios han ocurrido en cuanto a las características socio-epidemiológica de la Tuberculosis en la Región Metropolitana de Chile, en los últimos años?
- ¿Cómo ha sido la evolución de los casos de Tuberculosis en personas de diferente país de origen en la Región Metropolitana de Chile?
- ¿Cómo ha sido la evolución de los casos de Tuberculosis en personas con coinfección de TB/VIH en la Región Metropolitana de Chile?
- ¿Cómo ha sido la evolución de los casos de Tuberculosis en población pediátrica en la Región Metropolitana de Chile?
- ¿Existe similitud entre la distribución epidemiológica del nuevo Coronavirus y la Tuberculosis en la Región Metropolitana?

4.2. OBJETIVO GENERAL

Describir la evolución de la tuberculosis en la Región Metropolitana de Chile y los aspectos relacionados a la ocurrencia de casos en poblaciones vulnerables de la Región Metropolitana de Chile, 2005 a 2018.

4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la evolución socio-epidemiológica de los casos de Tuberculosis, desde 2005 al 2018, estratificando según país de origen, en Servicios de Salud de la Región Metropolitana
2. Describir las características socio-epidemiológicas de los casos de Tuberculosis-VIH, y aspectos asociados a su ocurrencia, del 2005 al 2018
3. Describir las características socio-epidemiológicas de los casos de Tuberculosis Pediátrica, y aspectos asociados a su ocurrencia, del 2005 al 2018.
4. Describir patrones de similitud epidemiológica entre el COVID-19 y la Tuberculosis en la Región Metropolitana, desde una perspectiva de los determinantes de la salud.

5. METODOLOGÍA

5. METODOLOGÍA

Como ya se mencionó, el presente trabajo se estructuró en base a los cuatro objetivos específicos, en torno a los cuales se desarrollaron cuatro trabajos científicos.

A continuación se describen los aspectos generales de la metodología empleada por cada trabajo, así como los elementos comunes que comparten.

5.1 CONTEXTO

Los Informes de Situación Epidemiológica de la TB en Chile, han mencionado a los Servicios de Salud Metropolitano Central (SSMC), Norte (SSMN) y Sur (SSMS), entre los Servicios con mayores tasas de TB en el país.

Los Servicios de Salud a su vez, cumplen el rol de brindar cobertura sanitaria a las comunas que se encuentren en su territorio. Una comuna, es la división administrativa territorial menor y básica de Chile. Corresponde a lo que en otros países se conoce como municipio. A continuación se muestran las comunas consideradas por los SSMC, SSMN y SSMS

Servicio de Salud Metropolitano Norte (1.181.012 Hab.)	Servicio de Salud Metropolitano Central (1.199.479 Hab.)	Servicio de Salud Metropolitano Sur (1.049.381 Hab.)
Conchalí	Santiago	El Bosque
Huechuraba	Cerrillos	La Cisterna
Independencia	Estación Central	Lo Espejo
Quilicura	Maipú	Pedro Aguirre Cerda
Recoleta		San Joaquín
Colina		San Miguel
Lampa		San Bernardo
Tiltil		Buín
		Calera de Tango
		Paine

Por otro lado, si bien la migración es un fenómeno nacional, se ha observado que los extranjeros, tienden a concentrarse mayoritariamente en determinadas regiones del país. De acuerdo al Censo 2017, 486.568 son los inmigrantes que habitan en la RM, constituyendo el 68% de esta comunidad.

Asimismo, las personas extranjeras representan el 9,8% del total de la población cubierta por los Servicios de Salud Metropolitano Norte, Central y Sur

5.2 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para dar respuesta a cada uno de los objetivos se llevaron a cabo cuatro trabajos científicos, que comparten el mismo diseño: estudio de tipo descriptivo con componente ecológico.

Para los objetivos específicos 1, 2 y 3, se analizaron respectivamente, los casos totales de TB, los casos de coinfección por TB/VIH y los casos de TB en menores de 15 años, registrados por el PROCET en los Servicios de Salud Metropolitano Central, Norte y Sur, entre los años 2005 a 2018.

Para el SSMC y SSMS, se contó con la totalidad de los registros desde Enero de 2005 a Diciembre de 2018, mientras que para el SSMN, sólo se dispuso de los registros a partir del 2012.

La población cubierta por estos Servicios de Salud fue de 3.429.872 personas en el 2018, lo que representa el 48,2% de todos los habitantes de la Región Metropolitana (RM) y 19,5% de la población total del país. Para el caso de la población pediátrica, la población cubierta por estos Servicios fue de 690.540 menores de 15 años, lo que representa el 46,1%

de todos los menores de la Región Metropolitana (RM) y 18,4% de la población menor de 15 años total del país.

Para el objetivo específico 4, se compararon las tasas de TB del 2018, de las comunas (unidades territoriales), pertenecientes al SSMC, SSMN y SSMS, y se compararon con las tasas de incidencia de COVID-19 para 21 comunas de la RM (las comunas pertenecientes al SSMN, SSMC y SSMS, más aquellas incorporadas en la cuarentena selectiva instaurada como estrategia de control de la pandemia en Chile).

5.3 VARIABLES Y FUENTES DE INFORMACIÓN

En los diferentes grupos de vulnerabilidad estudiados: migrantes; personas con coinfección de TB/VIH y población pediátrica, se revisaron los casos registrados y se recogieron los siguientes antecedentes provenientes del formulario de notificación obligatoria:

- Sexo
- Edad
- Localización de la TB (pulmonar y extrapulmonar)
- Confirmación bacteriológica (frotis, cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y mediante otros hallazgos)
- Coinfección con VIH
- Privación de libertad
- Comuna de residencia
- País de procedencia
- Efectividad de la terapia anti-tuberculosis.

Para la variable efectividad de la terapia anti-tuberculosis, se definieron 4 atributos de acuerdo a los criterios que describe la OMS: “éxito global” del tratamiento si es que el paciente culmina su terapia; “abandono o pérdida de seguimiento” si registra inasistencia continua a la terapia por más de 30 días; “fracaso”, cuando la baciloscopía persiste positiva hasta el cuarto mes de tratamiento, o si luego de hacerse negativa reaparece positiva durante la terapia y “muerte”, si es que esta ocurre durante el tratamiento, independiente de la causa.

Cabe mencionar que luego de obtener las autorizaciones pertinentes para el manejo de información, se recibieron bases de datos de 3 Servicios de Salud diferentes, y más de una década de observación, por lo que en la práctica, hubo que limpiar, consolidar y homogeneizar 34 archivos en formato excel, cada uno con al menos, 3000 datos entre pacientes y sus variables respectivas.

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información recolectada hizo posible la construcción de tasas de incidencia, estratificadas en dos grandes grupos: casos chilenos y casos extranjeros. Para la incidencia de TB en personas nacidas en Chile, se utilizó como denominador la población registrada en las comunas que abarcan los Servicios de Salud, mientras que la tasa en personas no nacidas en Chile, fue calculada a partir de una aproximación basada en los registros de visas temporarias y permisos definitivos.

Para el objetivo específico I, se realizó un análisis de correlación lineal de Pearson entre la tasa de incidencia y los casos extranjeros. El mismo procedimiento estadístico se aplicó para analizar la relación existente entre los casos de coinfección TB/VIH y el porcentaje de casos extranjeros.

También se aplicó un análisis de correlación lineal de Pearson para evaluar asociación entre la tasa de incidencia de TB en chilenos menores de 15 años y porcentaje de personas extranjeras del mismo grupo etario.

Para los diferentes grupos de vulnerabilidad estudiados ya mencionados, se analizaron los resultados de la terapia, aplicando la prueba de Chi-cuadrado, para observar diferencias entre los grupos.

Para el objetivo 4 también se aplicó un análisis de correlación de Pearson, entre la tasa de incidencia de TB del año 2018 y la tasa de COVID-19 durante las semanas epidemiológicas 14, 15 y 16 de 2020 en las comunas pertenecientes a los SSMC, SSMN y SSMS.

Para todos los análisis se consideró estadísticamente significativo a un p valor menor a 0.05 y se utilizó el paquete estadístico STATA 13.0 y el software Microsoft Excel 2016 para el análisis de datos.

5.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo contó con la autorización de los encargados del PROCET de los Servicios de Salud Metropolitano Central, Norte y Sur, así como la aprobación del Comité Ético Científico del SSMC.

Para que aquello fuese posible, el trabajo y las condiciones de operacionalización de la información requirió cumplir en su totalidad con la normativa legal existente en Chile. Esto implicó reuniones de gestión con los encargados del PROCET de cada Servicio de Salud y otras reuniones con los respectivos directores de los Hospitales base, que funcionan como sedes operativas de los Servicios. Luego de contar con dichas autorizaciones fue posible presentar el proyecto al Comité Ético Científico del SSMC. Desde que se comenzó a escribir la idea de investigación, hasta que se obtuvo el acceso a los datos, el proceso demoró cerca de 8 meses.

5.6.1 Acerca de la privacidad de las personas y confidencialidad de la información.

Concordante con la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de UNESCO, la privacidad de las personas y la confidencialidad de la información que les atañe deben respetarse. En este sentido, la reserva de la información de salud es un aspecto central para la adecuada relación clínica y para mantener la confianza de la sociedad en los profesionales de la salud, además de proteger a los sujetos de una discriminación injusta si esta información fuere divulgada a terceros.

En ese contexto, la legislación chilena, a través de diversas leyes, resguarda esta información: *Ley N° 20.584: “REGULA LOS DERECHOS Y DEBERES QUE TIENEN LAS PERSONAS EN RELACIÓN CON ACCIONES VINCULADAS A SU ATENCIÓN EN SALUD”* Y *Ley N° 19.628 de 1999, “SOBRE PROTECCIÓN DE LA VIDA PRIVADA O PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL”*

5.6.2 Acerca del uso de información de pacientes con fines de investigación

El acceso a los datos de la ficha clínica con fines de investigación se inscribe dentro de lo que es un protocolo de investigación y como cualquier protocolo de investigación científica en seres humanos, debe ser revisado por un Comité Ético Científico (CEC) acreditado, tal como lo prescribe el art. 10 de la ley 20.120 y su Reglamento.

Las circunstancias en las cuales determinada información contenida en la ficha clínica sea entregada con fines de investigación, sin el consentimiento del sujeto, serán siempre consideradas situaciones EXCEPCIONALES, que deberán ser debidamente ponderadas por los Directores de establecimientos que las tengan a cargo y por los Comités Ético Científicos.

5.6.3 Manejo y protección de datos sensibles

Para llevar a cabo este estudio, los investigadores principales debieron acceder a los registros de los Programas de Control de la TBC de los Servicios de Salud Metropolitano Central, Norte y Sur comprendidos entre los años 2005 a 2015.

Estos registros consideraban datos sensibles como la identificación de los pacientes (nombre y rut), su dirección y diagnósticos asociados, por lo que se propusieron las siguientes medidas para resguardar la confidencialidad y protección en el uso de esta información:

- Sólo los investigadores principales tuvieron acceso a la base de datos original, a la cual pudieron tener acceso exclusivamente durante el tiempo que duró la investigación.

- La base de datos original fue modificada, sustituyendo los rut y los nombres por un número que lo identifique como sujeto de estudio, y al mismo tiempo las filas fueron sometidas a un proceso de aleatorización, de modo que cada dato fuese anonimizado y no vinculable con el paciente original, impidiendo el reconocimiento de la persona. A esa base de datos se le llamó “Base maestra”
- A la base maestra se le asignó una clave de acceso, y se almacenó en un pendrive, el que fue guardado en una pequeña caja fuerte. Tanto la clave como la llave de acceso, estuvieron en posesión exclusiva de los investigadores principales.
- Los investigadores principales se comprometieron a eliminar todo registro de la base de datos original y de la base maestra, una vez finalizada la investigación.
- Finalmente, los resultados sólo serán comunicados en plataformas de divulgación científica y no será usada con otros fines.

5.6.4 Potenciales riesgos

El presente trabajo contempló la revisión y análisis de la base de datos construida a propósito del funcionamiento del PROCET, sin intervención directa sobre los usuarios pertenecientes al mismo, por lo que no existió un riesgo adicional para el paciente.

5.6.5 Beneficios para los participantes

El presente trabajo supone un beneficio para las personas pertenecientes al Programa, para los inmigrantes y finalmente para toda la sociedad.

Al identificar los grupos en riesgo de padecer TB, sus características y su geolocalización, será posible pasar de un método de pesquisa pasiva a una estrategia de pesquisa activa, lo que permitirá realizar diagnósticos oportunos, disminuyendo las posibilidades de contagio. Esto supone un beneficio para cualquier persona que esté en riesgo de contraer la enfermedad incluyendo aquellos casos que ya han sido diagnosticados y padecen una recidiva.

Asimismo, la mejor comprensión de la problemática, permite llegar de manera más efectiva a la comunidad extranjera, la cual muchas veces se automargina por diversas barreras de acceso que los convierte en una población vulnerable.

Por último, en la medida que se refuercen los métodos de pesquisa, mejore la capacidad diagnóstica y se identifiquen con claridad los grupos de riesgo, se podrán adoptar medidas que propendan a la anticipación de la enfermedad, lográndose mejores resultados sanitarios, que finalmente beneficiarían a todo el país.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 RESULTADOS GENERALES

Durante el periodo estudiado se registraron 7507 casos de TB diagnosticados. 906 correspondieron a casos de coinfección por TB/VIH, lo que representa un 12,1%. Asimismo, se registraron 160 casos de TB en menores de 15 años, representando un 2,13% del total de casos.

De los 7507 casos, el 19,0% perteneció a casos ocurridos en personas no nacidas en Chile.

La enfermedad se presentó mayoritariamente en hombres (65,8%) y la media de edad del total de casos fue de 44,5 años. En cuanto a localización, el tipo más frecuente fue la TB Pulmonar con el 75,1% de los casos, mientras que la presentación más frecuente en el 24,9% restante, fueron las formas ganglionar y pleural.

La Tabla 1 ilustra la incidencia de casos de TB en los tres Servicios de Salud, de coinfección VIH/TB y de TB Pediátrica según país de origen, en los años 2012 y 2018.

Tabla 1. Incidencia de casos de TB en los Servicios de Salud Metropolitano Norte, Central y Sur, incidencia de coinfección VIH/TB e incidencia de TB Pediátrica, según país de origen, en los años 2012 y 2018.

	2012						2018					
	SSMN-C-S		TB/VIH		Menores de 15 años		SSMN-C-S		TB/VIH		Menores de 15 años	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Chilenos	469	(90,9)	53	(100)	6	(100)	563	(64,8)	55	(55)	11	(47,8)
Extranjeros	47	(9,1)	0	(0)	0	(0)	306	(35,2)	45	(45)	12	(52,2)
Total	516	(100)	53	(100)	6	(100)	869	(100)	100	(100)	23	(100)

Se observa que en los últimos 6 años, no sólo ha habido un aumento en el número de casos, sino, un incremento en el peso relativo que aportan los casos extranjeros.

Por otra parte, la mayoría de los casos en personas privadas de libertad, provino del SSMC, el cual da cobertura al recinto penitenciario más grande del país. Estos casos representaron por sí solos, un 14,3% de todos los casos de TB notificados en este Servicio, aunque esta cifra descendió a 7% el año 2018. Los SSMN y SSMS mostraron una baja proporción de casos en población penal (1,4% y 3,5% respectivamente).

Durante los primeros años del periodo estudiado, la mortalidad por TB se mantuvo relativamente constante, cercana a 1,2 x 100.000 hab., pero a partir del 2011, se observa un

leve y sostenido aumento, llegando a 1,7 x 100.000 hab. en el 2018, con un peak de 2,6 x 100.000 hab. en el año 2015.

La tasa de incidencia de TB para los tres Servicios de Salud, pasó de 22,5 x 100 mil hab. en 2005 a 25,3 x 100 mil hab. en 2018. A excepción de un peak de frecuencia en el 2009, se observa que la incidencia de TB mostró un descenso entre el 2005 y 2012, pero a partir de ese año, se experimentó un aumento que supera incluso las cifras observadas al inicio del periodo. Dicho incremento, también coincide con un alza en la proporción de casos extranjeros, pasando de constituir un 9,1% de los casos totales en el 2012, a 35,2% en el 2018. Al ser sometidas a un análisis de correlación simple, no se observa asociación entre ambas variables, aun excluyendo el año 2009, como un posible año de sobrediagnóstico. ($r = 0,13$; $p = 0.67$).

Finalmente, en cuanto a los resultados de la Terapia anti-tuberculosis, se observó que tanto para población general, como para grupos de vulnerabilidad, como lo son los migrantes y los coinfectados por TB-VIH, el porcentaje de éxito ha disminuido, con el paso del tiempo, observándose las cifras más bajas en los dos últimos años de observación.

6.2 RESULTADOS ESPECÍFICOS:

A continuación se presentan los resultados asociados a cada una de las etapas de investigación, realizadas para dar respuesta a cada objetivo específico del trabajo, en formato de artículo científico:

6.2.1 Resultados Específicos asociados al objetivo específico 1 (Artículo 1)

Caracterización socio-epidemiológica y evolución de la tuberculosis en la Región Metropolitana de Chile, 2005 a 2018

Socio-epidemiological characterization and evolution of tuberculosis in the Metropolitan Region of Chile, 2005 to 2018

Claudio Olmos^{1,2}, Valeria Stuardo³, Paulina Ramonda⁴ y Carlos Peña⁵

¹Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública, Departamento de Pediatría, Ginecología y Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.

²Escuela de Medicina Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

³Programa de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Programa de Tuberculosis Servicio de Salud Metropolitano Sur, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

⁵Programa de Tuberculosis Servicio de Salud Metropolitano Central, Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

Financiamiento: No hubo financiamiento externo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

Recibido: 26 de noviembre de 2019 / Aceptado: 20 de mayo de 2020

Resumen

Introducción: El Programa chileno de Control y Eliminación de Tuberculosis (PROCET) ha permitido reducir la mortalidad por esta enfermedad en 78%, entre los años 2004 y 2013. No obstante, luego de décadas de resultados exitosos, a partir del 2000 ocurrió un enteltecimiento en la reducción de incidencia y desde el 2014, un aumento de ésta. **Objetivos:** Describir la evolución socio-epidemiológica de los casos de tuberculosis (TBC), desde 2005 al 2018, estratificando según país de origen, en Servicios de Salud de la Región Metropolitana (RM). **Métodos:** Estudio transversal con componente ecológico. Se consideraron las variables: edad, sexo, localización de la TBC, confirmación bacteriológica, co-infección con VIH, privación de libertad, país de procedencia y efectividad de la terapia anti-tuberculosis. **Resultados:** Se notificaron 7.507 casos, de los cuales 75,1% fue de localización pulmonar y 65,4% bacteriológicamente demostrado. Un 19,0% de los casos pertenecieron a personas no nacidas en Chile, con un aumento de esta proporción en los últimos seis años. Las tasas de incidencia, descendientes en la primera mitad del periodo, exhibieron un alza a partir del 2012, alejándolas del umbral de eliminación. Se observó en 74,3% éxito en la terapia y 13,4% de muerte en los casos evaluados. **Conclusiones:** En los últimos años, la incidencia de TBC en la RM aumentó. Los nuevos grupos vulnerables, especialmente los migrantes, requieren con urgencia, que se implementen y refuercen estrategias como la educación, pesquisa activa y acciones de control de TBC.

Palabras clave: enfermedades infecciosas; incidencia; vigilancia epidemiológica; inmigrantes.

Abstract

Background: The Chilean Program for the Control and Elimination of Tuberculosis (PROCET) has reduced mortality from this disease by 78% between 2004 and 2013. However, after decades of successful results, starting in 2000 there was a slowdown in the reduction of incidence and since 2014, an increase in it. **Aim:** To describe the socio-epidemiological evolution of tuberculosis (TB) cases treated at health clinics in the Metropolitan Region (MR) of Chile from 2005 to 2018, stratifying by country of origin. **Methods:** Cross-sectional study with ecological components, including analyses of age, sex, TB localization, bacteriological confirmation of diagnosis, co-infection with HIV, incarceration, country of origin, and effectiveness of tuberculosis treatment. **Results:** A total of 7,507 TB cases were recorded during the study period; 75.1% of cases were pulmonary tuberculosis, and 65.4% were bacteriologically confirmed. Overall, 19.0% of cases involved persons born outside of Chile, with the proportion of cases in foreign-born persons increasing over the past 6 years. Incidence decreased during the first half of the study period but then began to increase after 2012, moving the country away from the threshold of elimination. A total of 74.3% of cases were treated successfully, and 13.4% expired. **Conclusion:** In recent years, TB incidence has increased in the MR of Chile, possibly attributable to growing populations of vulnerable groups such as immigrants. This finding suggests an urgent need to implement and reinforce strategies such as education, an active screening model and more efficient contact tracing to prevent the spread of TB.

Keywords: infectious diseases; incidence; epidemiological surveillance; immigrants.

Correspondencia a:
Valeria Stuardo Ávila
valeria.stuardo@gmail.com

Introducción

Durante las últimas décadas, Chile ha sido el país de Sudamérica con menor incidencia de tuberculosis (TBC)¹, manteniéndose cercano a los 13 casos por 100.000 habitantes².

El Programa chileno de Control y Eliminación de Tuberculosis (PROCET), es una política pública que le ha permitido al país, reducir la mortalidad por esta enfermedad en 78%, pasando de 5,8 a 1,3 muertes por 100.000 habitantes entre 2004 y 2013, así como reducir en 70% la incidencia, pasando de 46,5 casos a 12,4 por 100.000 habitantes entre 1990 y 2013^{1,3,4}.

No obstante, luego de décadas de resultados exitosos, a partir del 2000 ocurrió un enlentecimiento en la reducción de incidencia y desde el 2014, un aumento de ésta, alcanzando los 14,7 x 100.000 en 2017². Esta cifra sigue estando por debajo de la incidencia de la región; sin embargo, implica el primer retroceso sanitario desde la implementación del programa².

Publicaciones asocian el fenómeno del enlentecimiento en la reducción de incidencia a la aparición de nuevos grupos susceptibles, como la población extranjera⁵⁻¹¹. La migración en sí, no es un factor de riesgo, pero puede llevar a las personas a situaciones que aumentan su riesgo de adquirir enfermedades¹¹⁻¹³. Éstas presentarían escasa adherencia a la terapia, baja confianza con el equipo de salud, y su estigmatización las conduce a un aislamiento, convirtiéndolas en sujetos especialmente vulnerables¹⁴⁻¹⁶.

La evidencia indica que en aquellos países que alcanzan una baja incidencia de TBC, aumenta la importancia relativa de casos en personas extranjeras¹³⁻¹⁵, los que se manifiestan en personas con TBC que ingresan al país o que desarrollan la enfermedad a poco tiempo del arribo al país¹⁶⁻¹⁸.

En los últimos 30 años, Chile ha tenido un aumento sostenido de extranjeros que llegan al país, pasando de 83.000 migrantes en 1982, a 745.772 en el 2017^{19,20}. El 65,3% de ellos se concentra en la Región Metropolitana (RM). Los seis países que aportan mayor proporción de personas al total de inmigrantes, provienen de Perú, Colombia, Venezuela, Bolivia, Argentina y Haití, constituyendo 77,6% de la población inmigrante internacional en Chile¹⁹⁻²¹; todos países con mayor incidencia de TBC que Chile¹.

En suma, el último informe entregado por los países de baja incidencia de TBC de las Américas, define a los extranjeros como el grupo con mayor riesgo de adquirir la enfermedad en Chile²².

Por ello, este estudio se propone describir la evolución socio-epidemiológica de los casos de TBC, desde el año 2005 al 2018, estratificando según país de origen, en los principales Servicios de Salud (SS) de la RM.

Métodos

Se trata de un estudio descriptivo con componente ecológico, en el cual se analizaron los casos de TBC registrados por el PROCET en los Servicios de Salud Metropolitano Central (SSMC), Norte (SSMN) y Sur (SSMS), entre los años 2005 y 2018.

Para el SSMC y SSMS, se contó con la totalidad de los registros desde enero de 2005 a diciembre de 2018, mientras que, para el SSMN, sólo se dispuso de los registros a partir del 2012. La población cubierta por estos servicios fue de 3.429.872 personas en el 2018, lo que representa 48,2% de todos los habitantes de la RM y 19,5% de la población total del país.

Informes preliminares muestran que estos tres SS tienen altas tasas de TBC y reciben una importante cantidad de extranjeros. En efecto, 68% de los migrantes de la RM se concentra en este territorio, representando aproximadamente 9,8% del total de la población cubierta por los tres SS.

Se revisaron los casos diagnosticados y se recogieron los siguientes antecedentes provenientes del formulario de notificación obligatoria: sexo, edad, localización de la TBC (pulmonar y extra-pulmonar), confirmación bacteriológica (frotis, cultivo, reacción de polimerasa en cadena (RPC), y mediante otros hallazgos), co-infección con VIH, privación de libertad, comuna de residencia, país de procedencia y efectividad de la terapia anti-TBC.

Para la variable efectividad de la terapia anti-TBC se definieron cuatro atributos de acuerdo a los criterios que describe la OMS: “*éxito global*” del tratamiento si es que el paciente culmina su terapia; “*abandono o pérdida de seguimiento*” si registra inasistencia continua a la terapia por más de 30 días; “*fracaso*”, cuando la baciloscopia persiste positiva hasta el cuarto mes de tratamiento, o si luego de hacerse negativa reaparece positiva durante la terapia y “*muerte*”, si es que esta ocurre durante el tratamiento, independiente de la causa.

La información recolectada hizo posible la construcción de tasas de incidencia, estratificadas en dos grandes grupos: casos chilenos y casos extranjeros. Para la incidencia de TBC en personas nacidas en Chile, se utilizó como denominador, la población registrada en las comunas que abarcan los SS, mientras que la tasa en personas no nacidas en Chile, fue calculada, a partir de una aproximación basada en los registros de visas temporarias y permisos definitivos.

Se utilizó el paquete estadístico STATA 13.0 y el software Microsoft Excel 2016 para el análisis de datos. Se realizó un análisis de correlación lineal de Pearson entre la tasa de incidencia y los casos extranjeros. Se usaron pruebas de χ^2 para analizar los resultados de la terapia. Se consideró estadísticamente significativo a un p valor menor a 0,05.

Se contó con la autorización de los encargados del PROCET de los SSMC, SSMN y SSMS, así como la aprobación del Comité de Bioética del SSMC.

Resultados

Durante el período estudiado se registraron 7.507 casos de TBC diagnosticados. El 65,8% correspondió a hombres y la media de edad fue de 44,5 años (mediana de edad = mujeres: 46,8; hombres: 43,3 años).

Del total de casos, 75,1% correspondió a TBC pulmonar (TBC-P) y 87% de ellos fueron bacteriológicamente demostrados. El 24,9% de los casos se describieron como TBC extra-pulmonar, destacándose las formas ganglionar y pleural como las más frecuentes.

Del mismo modo, se observó que, para todo el período, 12,1% de los casos correspondió a co-infección TBC/VIH, con un leve aumento a lo largo del período (0,2% anual).

Por otra parte, la mayoría de los casos en personas privadas de libertad, provino del SSMC, el que da cobertura al recinto penitenciario más grande del país. Estos casos representaron por sí solos, 14,3% de todos los casos de TBC notificados en este SS, aunque esta cifra descendió a 7% el año 2018. Los SSMN y SSMS mostraron una baja proporción de casos en población penal (1,4 y 3,5%, respectivamente).

De los 7.507 casos, 19,0% perteneció a personas no nacidas en Chile. El 60% de ellos provino de Perú, 15% de Haití, 5% de Bolivia y 12% de otros países de América Latina. En su conjunto, los casos en personas provenientes de Perú y Haití, representaron 73,5% de los casos en extranjeros notificados el 2018. En la Tabla 1 se observan las características demográficas y clínicas de los casos, según origen.

Durante los primeros años del período estudiado, la mortalidad por TBC se mantuvo relativamente constante cercana a 1,2 x 100.000 hab., pero a partir del 2011, se observó un leve y sostenido aumento, llegando a 1,7 x 100.000 hab. en el 2018, con un pico de 2,6 x 100.000 hab. en el año 2015.

La tasa de incidencia de TBC para los tres SS, pasó de 22,5 x 100 mil hab. en 2005 a 25,3 x 100 mil hab. en 2018. A excepción de un pico de frecuencia en el 2009, se observó que la incidencia de TBC mostró un descenso entre los años 2005 y 2012, pero a partir de este último año, se experimentó un aumento que superó incluso, las cifras observadas al inicio del período. Dicho incremento, también coincide con un alza en la proporción de casos extranjeros, pasando de constituir 9,1% de los casos totales en el 2012, a 35,2% en 2018. Al ser sometidas a un análisis de correlación simple, no se observa asociación entre ambas variables, aun excluyendo el año 2009, como un posible año de sobre-diagnóstico ($r = 0,13$; $p = 0,67$).

La tasa de TBC en casos chilenos, muestra una evolución similar a la anteriormente descrita para los tres SS, aunque más baja. Por el contrario, la tasa de incidencia en casos de personas no nacidas en Chile, se muestra más alta en todos los años a partir del 2006, con un fuerte incremento desde 2012, alcanzando tasas de hasta 72,2 x 100.000 hab. Los cambios en la tasa de incidencia de TBC para la población de estudio, así como su estratificación según nacionalidad, se observan en la Figura 1.

Tabla 1. Características socio-demográficas y clínicas de los casos de TBC, según país de origen, para el período 2005-2018, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile

Característica socio-demográfica y clínica	Chilenos	Extranjeros
Sexo (%)		
Femenino	33,1	39,5
Masculino	66,9	60,5
Edad (media en años)		
Femenino	50,7	32,7
Masculino	45,5	33,1
Total	47	33,4
Localización (%)		
Pulmonar	75,3	74,5
Pulmonar BD*	65,7	63,9
Extra-pulmonar	24,7	25,5
Condición asociada (%)		
Co-infección TBC/VIH	12,1	11,7
Privación de libertad	8,8	1,7

*Pulmonar BD: Tuberculosis pulmonar bacteriológicamente demostrada. Fuente: Elaboración propia de los autores.

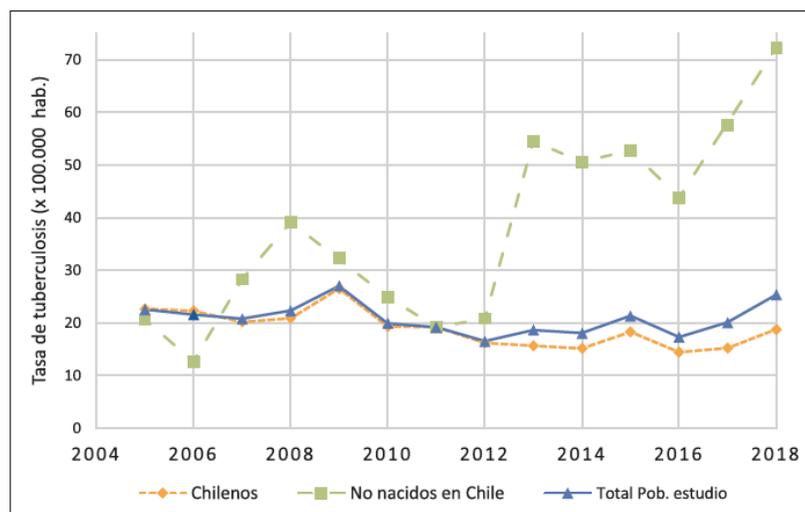


Figura 1. Tasa de incidencia de TBC en tres SS de la Región Metropolitana de Chile: incidencia de TBC en población chilena y población extranjera en Chile, durante el período 2005-2018. Fuente: Creación propia de los autores.

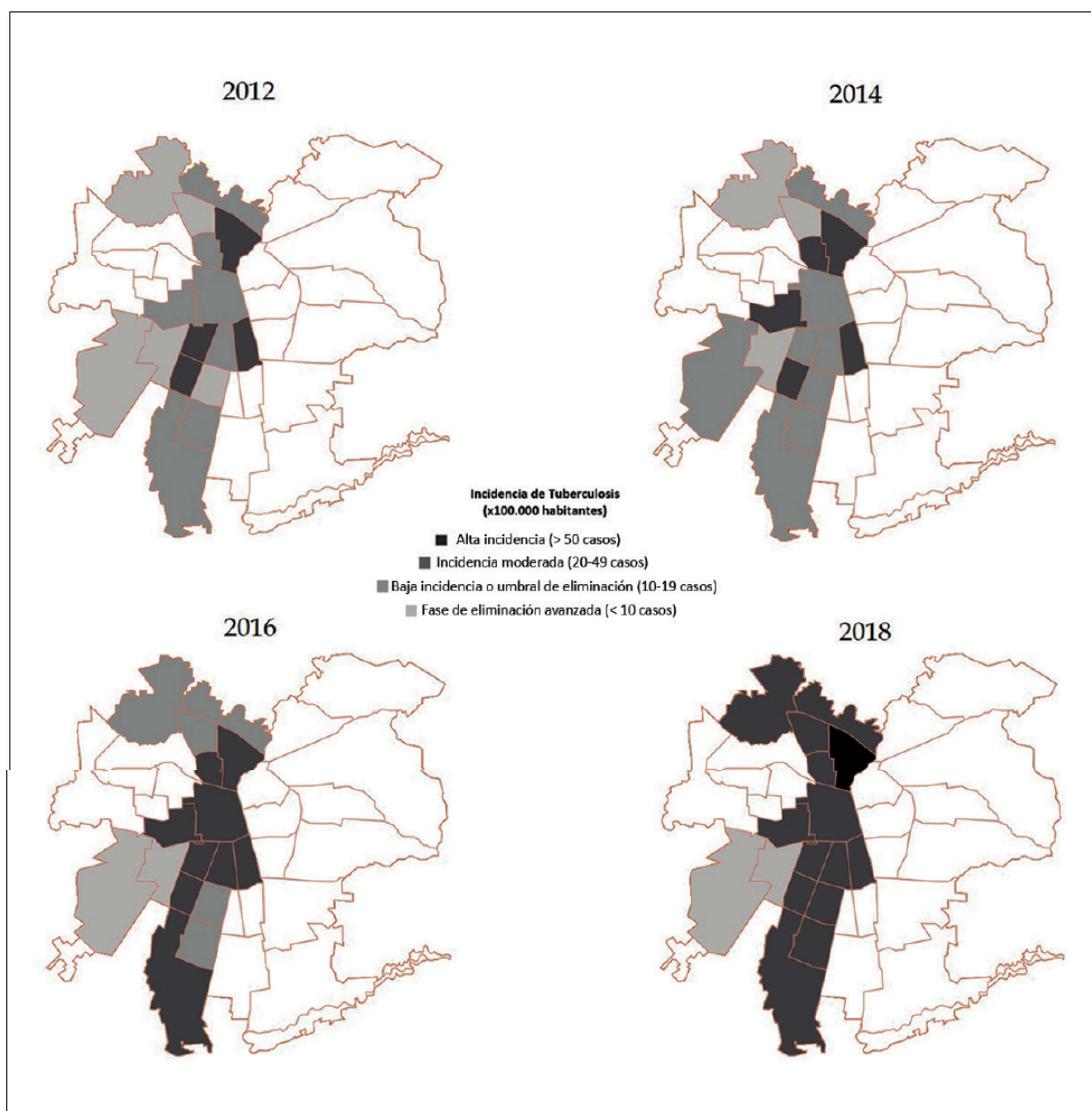


Figura 2. Distribución y evolución de tasa de incidencia de TBC por 100 mil habitantes/año por comuna de la Región Metropolitana de Chile, entre el 2012 y 2018. Fuente: Creación propia de los autores.

Las comunas que presentaron tasas más altas de TBC durante el periodo, fueron Santiago, San Joaquín, Lo Espejo, Pedro Aguirre Cerda, Independencia, Estación Central y Recoleta; esta última con más de 50 casos x 100.000 hab. en el 2018. La distribución de tasa de incidencia de TBC por comuna, entre el 2012 y 2018, se observa en la Figura 2.

En relación a los resultados de la terapia, sólo fueron considerados 4.394 casos del total, excluyendo aquellos casos con registros incompletos, así como los casos ocurridos durante el año 2018, muchos de los cuales aún

no completaban su tratamiento al iniciar esta investigación. Del total de casos evaluados, se observó 74,3% de éxito, 12,1% de abandono, 13,4% de muerte y 0,1% de fracaso. Al observar estas cifras según nacionalidad, los extranjeros tienen mayor frecuencia de éxito en la terapia y menor porcentaje de muertes, pero mayor porcentaje de abandono en comparación a los chilenos. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los resultados de la terapia anti-TBC, tanto en casos chilenos como en extranjeros, se muestran en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

Discusión

La población de este estudio representa casi 20% de la población nacional, y concentra 25,9% de todos los casos notificados en el país durante los últimos cinco años².

Al caracterizar los casos analizados, se observa que la TBC afecta principalmente a hombres cercanos a los 45 años, y a edades más tempranas en los casos extranjeros. La TBC-P concentró la mayoría de los casos (75,1%) y un total de 65,4% fueron bacteriológicamente demostrados.

Las cifras de casos en personas privadas de libertad en el SSMC, están por sobre la proporción nacional². Esto se explica porque ahí se encuentra uno de los recintos penitenciarios más grandes del país, y es sabido que dicha población tiene un riesgo de contagio 18 veces mayor al de la población general²⁵.

Asimismo, la co-infección TBC/VIH implica un riesgo de letalidad tres veces mayor que la infección por TBC cuando no existe la co-morbilidad²⁶. Según el último reporte global de TBC, 13% de todos los casos de TBC está co-infectado con VIH, lo que representaría sólo 46% del número de casos esperados²⁷, poniendo en evidencia el sub-diagnóstico de esta condición. En este estudio, la proporción de casos de co-infección TBC/VIH fue de 12,1%, con tendencia al alza, y que se espera sea aún mayor, dadas las cifras que muestran a Chile como el país que reportó el mayor aumento de casos de infección por VIH (34%), en los últimos cinco años en América latina²⁸.

También, este estudio revela que desde el 2012 al 2018, la tasa de incidencia de TBC en los tres SS estudiados pasó de 16,5 a 25,3 x 100 mil hab. Estas cifras contribuyen en gran medida, al aumento en la tasa de incidencia de TBC a nivel nacional, la que aumentó de 12,5 en 2012 a 14,9 x 100 mil hab. en 2018².

Del mismo modo, se ha observado un aumento de casos de personas no nacidas en Chile, las que provienen principalmente de Perú y Haití; ambos países con altas tasas de TBC (116,4 y 184,4 x 100 mil hab., respectivamente)²⁶. El porcentaje de casos extranjeros en los tres SS aumentó en 258%. Esta situación coincide con el aumento de la población migrante en el país, que según cifras oficiales habría aumentado en 240% durante el mismo periodo^{19,21}.

La evidencia científica sugiere que la principal causa de la diferencia entre la tasa de incidencia de TBC en casos autóctonos y extranjeros sería la reactivación de TBC latente¹⁴. Se han descrito diferencias en cuanto al riesgo de exposición a patógenos, vulnerabilidad a infecciones, vacunación, susceptibilidad genética, deficiencias nutricionales, co-morbilidades, estatus socio-económico, creencias culturales acerca de la TBC y barreras de acceso a la salud^{12,29,30}.

En cuanto a la terapia anti-TBC, los deficientes resultados y la creciente mortalidad pueden explicarse desde

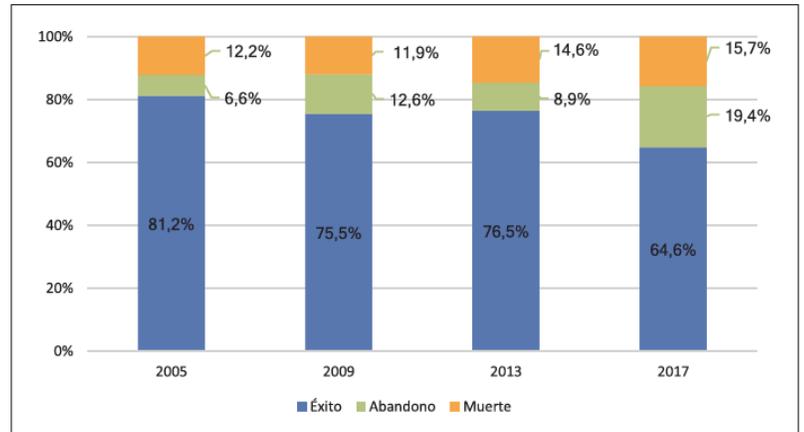


Figura 3. Resultados de la terapia anti-TBC en casos chilenos, durante los años 2005, 2009, 2013 y 2017. Fuente: Creación propia de los autores.

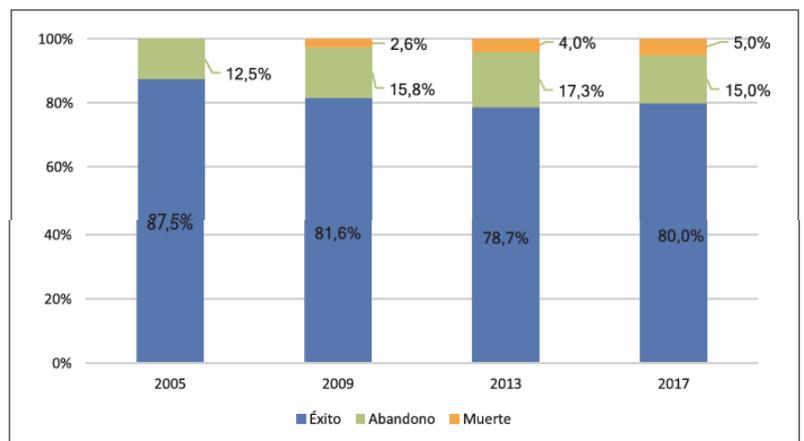


Figura 4. Resultados de la terapia anti-TBC en casos extranjeros de, durante los años 2005, 2009, 2013 y 2017. Fuente: Creación propia de los autores.

dos aristas: por un lado, las condiciones de vida, la precariedad de la vivienda, co-morbilidades, abuso de drogas y desinformación de algunas personas^{31,32}; y por otro lado, la ejecución de métodos de pesquisa poco efectivos para el contexto, estudio de contacto insuficiente, diagnóstico tardío y una creciente resistencia a farmacológica^{27,33}.

En ese sentido, una fortaleza del PROCET, radica en que sus acciones de diagnóstico y tratamiento son gratuitas, tanto para chilenos como para extranjeros⁴; sin embargo, esta característica pierde su sentido si las personas más vulnerables no acceden a los SS.

Por ello, la estrategia de pesquisa pasiva que mayoritariamente ocupan los SS en Chile, resulta inapropiada para el nuevo escenario. Por el contrario, un modelo basado en la pesquisa activa permitiría realizar diagnósticos oportunos, disminuyendo las posibilidades de contagio.

La implementación de agentes comunitarios en salud, trabajando coordinadamente entre las comunidades y los servicios de atención sanitaria, pareciera haber brindado mejores resultados a regiones con alta tasa de inmigrantes^{34,35}. Asimismo, se hace necesario incorporar organizaciones de la sociedad civil (OSC) en la implementación de acciones de prevención y atención. Para ello, se recomienda: realizar un diagnóstico inicial de las comunidades; mayor eficiencia administrativa para mejorar el uso de sus recursos; ampliar las acciones de sensibilización hacia los gobiernos en la importancia de trabajar coordinadamente con la comunidad y formalizar los vínculos de colaboración con los mismos

Se recomienda, además, ampliar el estudio de contacto de los casos pulmonares bacilíferos en extranjeros, así como generar nuevas estrategias de prevención, considerando, por ejemplo, la terapia de TBC latente en migrantes provenientes de países de alta incidencia y personas inmunosuprimidas.

Algunas limitaciones de este estudio fueron la existencia de algunos registros incompletos, como es el caso de los resultados de la terapia y el hecho de que sólo se contó con registros del SSMN a partir del 2012. Razones logísticas para el desarrollo de este estudio nos llevaron

a no incluir la casuística de los SSM Oriente y SS Suro-riente. Por otro lado, el haber podido analizar la situación y evolución epidemiológica de algunas de las comunas con mayor incidencia de TBC en Chile, constituye una importante fortaleza. Los investigadores estiman que haber abarcado una población que representa casi 20% de la población nacional, y concentra el 25,9% de todos los casos notificados en el país durante los últimos 5 años entrega un panorama que refleja la situación epidemiológica de TBC en nuestro país.

Conclusiones

Así, los resultados de este estudio permiten concluir que existe un retroceso sanitario relacionado al manejo de la TBC en la región, alejando a Chile, del umbral de eliminación. Las crecientes tasas de incidencia, junto con la mayor proporción de casos en residentes nacidos en el extranjero, sugieren una necesidad urgente de acción por parte de las autoridades de salud, incluyendo el desarrollo y refuerzo de estrategias como la educación, un modelo de detección activa y un seguimiento de contactos más eficiente para prevenir la propagación de la TBC.

Referencias bibliográficas

- 1.- Organización Panamericana de la Salud. Situación de control de la tuberculosis en las Américas. 2018; https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
- 2.- Ministerio de Salud de Chile. Informe de situación epidemiológica y operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2018. 2019.
- 3.- Organización Panamericana de la Salud. Informe VII Reunión Regional de países de baja incidencia de tuberculosis de las Américas. Santiago-Chile 4 y 5 de julio de 2016.
- 4.- Ministerio de Salud de Chile. Programa Nacional para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis. 2014; 1-58. https://www.minsal.cl/sites/default/files/NORMA_TECNICA_TUBERCULOSIS.pdf.
- 5.- Sandgren A, Schepisi M S, Sotgiu G, Huitric E, Migliori G B, Manissero D, et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: A systematic review. *Eur Respir J* 2014; 43(4): 1159-71. doi: 10.1183/09031936.00117213
- 6.- Ködmön C, Zucs P, van der Werf M J. Migration-related tuberculosis: Epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Eurosurveillance* 2016; 21(12): 1-10. doi: 10.2807/1560-7917.
- 7.- Pareek M, Watson JP, Ormerod LP, Kon OM, Woltmann G, White PJ, et al. Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: A multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(6): 435-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70069-X
- 8.- Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D, Toms C, et al. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med* 2016; 14 (1): 48. doi: 10.1186/s12916-016-0595-5.
- 9.- Kamper-Jorgensen Z, Andersen A B, Kok-Jensen A, Kamper-Jorgensen M, Bygbjerg IC, Andersen PH, et al. Migrant tuberculosis: the extent of transmission in a low burden country. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 60. doi: 10.1186/1471-2334-12-60.
- 10.- Van der Werf M J, Zellweger J P. Impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in the EU/EEA. *Eurosurveillance*. 2016; 21 (12): 8-11. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30174.
- 11.- Tomás B A, Pell C, Cavanillas A B, Solvas J G, Pool R, Roura M. Tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature. *PLoS One* 2013; 8 (12): 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0082440.
- 12.- Hayward S, Harding RM, McShane H, Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000Research* 2018; 7 (0): 461. doi: 10.12688/f1000research.14476.1
- 13.- Dhavan P, Dias H M, Creswell J, Weil D. State of the Art Series. An overview of tuberculosis and migration. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017; 21(6): 610-23. doi: 10.5588/ijtld.16.0917
- 14.- Abubakar I, Cohen T, Jackson C, Rangaka M, Menzies NA, Hill AN, et al. State of the art. The impact of migration on tuberculosis in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(March): 1392-403. doi: 10.5588/ijtld.17.0185.
- 15.- Lönnroth K, Migliori G B, Abubakar I, D'Ambrosio L, De Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: An action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015; 45(4): 928-52. doi: 10.1183/09031936.00214014.
- 16.- Zuber P, McKenna M, Binkin N, Onorato I, Castro K. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997; 278(4): 23-30. doi: 10.1001/jama.1997.03550040060038.
- 17.- Lillebaek T, Andersen A B, Bauer J, Dirksen

- A, Glismann S, De Haas P, et al. Risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J Clin Microbiol.* 2001; 39 (3): 855-61. doi: 10.1128/JCM.39.3.855-861.2001.
- 18.- Abascal E, Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, Chiner-Oms Á, Herranz M, Chaoui I, et al. Whole genome sequencing-based analysis of tuberculosis (TB) in migrants: rapid tools for cross-border surveillance and to distinguish between recent transmission in the host country and new importations. *Eurosurveillance.* 2019; 24 (4): 1800005. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1800005.
- 19.- Departamento de Extranjería y Migración. Estadísticas Migratorias 2015. *Anu Estadístico.* 2017;116.
- 20.- Instituto Nacional de Estadísticas. Características de la inmigración internacional en Chile, Censo 2017. 2018;
- 21.- Departamento de Extranjería y Migración del Ministerio del Interior y Seguridad Pública. Migración en Chile 2005-2014. 2014.
- 22.- Organización Panamericana de la Salud. Informe VII Reunión Regional de países de baja incidencia de tuberculosis de las Américas. 2015;13-4.
- 23.- Varghese B, Enani M, Alrajhi A, Al Johani S, Albarak A, Althawadi S, et al. Impact of *Mycobacterium tuberculosis* complex lineages as a determinant of disease phenotypes from an immigrant rich moderate tuberculosis burden country. *Respir Res* 2018; 19(1): 259. doi: 10.1186/s12931-018-0966-x
- 24.- Nebenzahl-Guimaraes H, Borgdorff MW, Murray MB, Van Soolingen D. A novel approach - The propensity to propagate (PTP) method for controlling for host factors in studying the transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One* 2014; 9 (5): 1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0097816.
- 25.- Aguilera XP, Gonzalez C, Najera-De Ferrari M, Hirmas M, Delgado I, Olea A, et al. Tuberculosis in prisoners and their contacts in Chile: Estimating incidence and latent infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(1): 63-70. doi: 10.5588/ijtld.15.0056.
- 26.- Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Americas: Regional report 2015, *Epidemiology, Control and Financing.* 2016.
- 27.- WHO. Global Tuberculosis Report 2017. WHO. 2017. 1-262 p.
- 28.- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Ending AIDS progress towards the 90-90-90 Targets. *Glob Aids Updat.* 2017; 198.
- 29.- Cabieses B, Gálvez P, Ajraz N. Migración internacional y salud: el aporte de las teorías sociales migratorias a las decisiones en salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2018; 35 (2): 285. doi: http://dx.doi.org/10.7440/res54.2015.03.
- 30.- Bernales M, Cabieses B, McIntyre AM, Chepo M, Flaño J, Obach A. Determinantes sociales de la salud de niños migrantes internacionales en Chile: evidencia cualitativa. *Salud Publica Mex* 2018; 60 (5, sep-oct): 566. http://dx.doi.org/10.21149/9033.
- 31.- Chingonzoh R, Manesen MR, Madlavu MJ, Sopeseka N, Nokwe M, Emwerem M, et al. Risk factors for mortality among adults registered on the routine drug resistant tuberculosis reporting database in the Eastern Cape Province, South Africa, 2011 to 2013. *PLoS One* 2018; 13 (8): 1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0202469.
- 32.- Gayoso R, Dalcolmo M, Braga JU, Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012. *Brazilian J Infect Dis* 2018; 22 (4): 305-10. http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.07.002.
- 33.- Viana PV de S, Redner P, Ramos J P. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogaresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica* 2018; 34 (5): 1-11. http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00048217.
- 34.- Orcau i Palau À, Arcas i Ferré M, Caylà i Buqueras JA, García de Olalla i Rizo P. La tuberculosi a Barcelona. Informe 2014. 2015;65.
- 35.- Ospina J E, Orcau À, Millet J P, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health* 2012; 12(1): 158. doi: 10.1186/1471-2458-12-158.

6.2.2 Resultados Específicos asociados al objetivo específico 2 (Artículo 2)

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Rev Med Chile 2020; 148:

Evolución de la coinfección por TB/VIH en la Región Metropolitana de Chile, 2005 a 2018

CLAUDIO OLMOS^{1,2,3,a}, VALERIA STUARDO^{4,b},
PAULINA RAMONDA⁵, CARLOS PEÑA⁶

Evolution of tuberculosis/HIV coinfection in Metropolitan Santiago, Chile from 2005 to 2018

Background: Tuberculosis (TB)/HIV coinfection has a high mortality rate. **Aim:** To describe socio-epidemiological characteristics of tuberculosis (TB)-HIV coinfection, and aspects associated with its prevalence, from 2005 to 2018. **Material and Methods:** Analysis of the registry of the tuberculosis control and elimination program of three public health services of metropolitan Santiago. The variables considered were: TB/HIV coinfection, age, sex, location of tuberculosis, bacteriological confirmation, incarceration, commune of residence, country of origin and effectiveness of the tuberculosis therapy. **Results:** We analyzed 7507 TB cases, of whom 12% corresponded to cases of coinfection. The number of coinfections doubled in the last 6 years. In 2018, 45% of coinfection cases occurred in migrants. Of the total cases evaluated, 53% were successfully treated and 28% died. **Conclusions:** The remarkable increase in TB/HIV coinfection, urgently demands new prevention and control strategies, aimed at the most vulnerable groups.

(Rev Med Chile...)

Key words: Epidemiological Monitoring; HIV; Tuberculosis.

¹Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública, Departamento de Pediatría, Ginecología y Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

²Escuela de Medicina Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

³Clínica Indisa. Santiago, Chile.

⁴Programa de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Programa de Tuberculosis Servicio de Salud Metropolitano Sur, Hospital Barros Luco Trudeau.

⁶Programa de Tuberculosis Servicio de Salud Metropolitano Central, Hospital San Borja Arriarán.

^aMagíster en Salud Pública.

^bPhD en Salud Pública.

Recibido el 26 de noviembre de 2019,; aceptado el 18 de mayo de 2020.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia a:

Dra. Valeria Stuardo Á.

Programa de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Av. Independencia 939, Santiago, Chile.

vstuardo@med.uchile.cl

La tuberculosis (TB) y la infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) continúan siendo epidemias altamente letales a nivel mundial. El 2017 hubo aproximadamente 10 millones de casos nuevos de TB y cerca de 1,3 millones de muertes por esta causa¹, mientras que ese mismo año, se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones por el VIH y fallecieron 940.000 personas en todo el mundo, a causa de enfermedades relacionadas con el sida².

La coinfección por ambos agentes, resulta aún más letal, ya que se potencian uno a otro, apresurando el deterioro de las funciones inmunológicas, pudiendo llevar a una muerte prematura si no se trata adecuada y oportunamente³.

La evidencia establece que el riesgo que tiene

una persona con VIH de desarrollar una TB activa, es cerca de 20 veces mayor que el riesgo que corre el resto de la población mundial¹.

De hecho, la TB sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en personas con VIH (31,9%)^{2,4}. Un estudio determinó mediante autopsias de pacientes con VIH, que en 66,7% de ellos se detectó infección por *Mycobacterium tuberculosis*⁵. Asimismo, se estima que aproximadamente, una de cada cinco muertes por TB correspondería a personas seropositiva para el VIH (18,8%)¹.

El problema se agudiza, si se estima que 49% de las personas que viven con TB y VIH desconocen su coinfección⁶, y solo 39%, ha recibido tratamiento para ambas infecciones⁷. Dificultades

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Coinfección TB/VIH, Región Metropolitana de Chile. 2005-2018 - C. Olmos et al

como la capacidad de identificar oportunamente los casos, implementar un sistema de notificación eficiente y la falta de identificación de grupos de riesgo, pueden llevar a un subdiagnóstico tanto de VIH, como de la coinfección⁸.

Así, son muchos los factores que inciden en el riesgo de las personas, pero las limitaciones y condiciones de vida que deben enfrentar los migrantes, los sitúa a ellos como un grupo altamente vulnerable⁹.

La migración y las complejas condiciones de vida de los migrantes en los países de destino pueden aumentar la vulnerabilidad de las personas y por ende aumentan su riesgo de adquirir enfermedades infecciosas¹⁰⁻¹².

Estudios en Europa han mostrado que los migrantes diagnosticados con VIH, tienden a consultar tardíamente por atención y tratamiento, en comparación a los nacionales¹³. Adicionalmente, la evidencia muestra que la población migrante en Europa con coinfección por TB/VIH, han sido especialmente propensos al fracaso del tratamiento, a la resistencia farmacológica y a una muerte prematura¹⁴.

Por todo aquello, es que la coinfección por TB/VIH y la identificación de grupos vulnerables, suponen un importante desafío, tanto para el diagnóstico como para el control de la enfermedad. Así, el propósito de este estudio es describir la evolución socio-epidemiológica de la coinfección por TB/VIH, y los aspectos asociados a la ocurrencia de casos, desde 2005 a 2018 en los principales servicios de salud de la Región Metropolitana de Chile.

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio descriptivo con componente ecológico, en el cual se analizaron los casos de coinfección por TB/VIH registrados por el Programa de Control y Eliminación de tuberculosis (PROCET) en los Servicios de Salud Metropolitano Central (SSMC), Norte (SSMN) y Sur (SSMS), entre los años 2005 a 2018.

Para el SSMC y SSMS, se contó con la totalidad de los registros desde 2005 a 2018, mientras que, para el SSMN, sólo se dispuso de registros a partir de 2012. La población cubierta por estos servicios fue de 3.429.872 personas en 2018, lo que representa 48,2% de todos los habitantes de la Región Metropolitana (RM) y 19,5% de la población total del país.

Informes preliminares muestran que estos tres Servicios tienen altas tasas de TB y reciben una importante cantidad de extranjeros. En efecto, 68% de los migrantes de la RM se concentra en este territorio, representando aproximadamente 9,8% del total de la población cubierta por los tres Servicios de Salud.

Se revisaron los casos diagnosticados y se recogieron los siguientes antecedentes provenientes del formulario de notificación obligatoria: coinfección por TB/VIH, sexo, edad, localización de la tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar), confirmación bacteriológica (frotis, cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y mediante otros hallazgos), privación de libertad, comuna de residencia, país de procedencia y efectividad de la terapia antituberculosis.

Para la variable efectividad de la terapia antituberculosis se definieron 4 atributos de acuerdo a los criterios que describe la OMS: "éxito global" del tratamiento si es que el paciente culmina su terapia; "abandono o pérdida de seguimiento" si registra inasistencia continua a la terapia por más de 30 días; "fracaso", cuando la baciloscopia persiste positiva hasta el cuarto mes de tratamiento, o si luego de hacerse negativa reaparece positiva durante la terapia y "muerte", si es que esta ocurre durante el tratamiento, independientemente de la causa.

Se utilizó el paquete estadístico STATA 13.0 y el software Microsoft Excel 2016 para el análisis de datos. Se realizó un análisis de correlación lineal de Pearson entre los casos de coinfección TB/VIH y el porcentaje de casos extranjeros. Se usaron pruebas de Chi-cuadrado para analizar los resultados de la terapia. Se consideró estadísticamente significativo a un p valor menor a 0,05.

Se contó con la autorización de los encargados del PROCET de los Servicios de Salud Metropolitano Central, Norte y Sur, así como la aprobación del Comité de Bioética del SSMC.

Resultados

Durante el periodo estudiado, en los tres servicios de salud, se registraron 7.507 casos de TB. De ellos, 906 correspondieron a casos de coinfección por TB/VIH, lo que representa 12,1% (Mín = 7% en el año 2007; Máx = 15,6% en el año 2015), mostrando una leve tendencia al alza a lo largo del periodo. El 86,9% de los casos de coinfección

fueron de sexo masculino. Mientras que la edad promedio de casos de TB sin VIH fue de 44,5 años, la edad promedio en los casos de coinfección fue de 38 años; casi 7 años más joven.

Del total de casos de coinfección, 72,1% correspondió a tuberculosis pulmonar (TBP) siendo confirmados bacteriológicamente 79,8% de ellos. Por otro lado, 27,9% de los casos se describieron como TB extrapulmonar, destacándose las formas ganglionar y pleural como las más frecuentes.

El 2,0% de los casos ocurrió en personas privadas de libertad, los que provinieron mayoritariamente del SSMC (67,1% de los casos), el cual da cobertura al recinto penitenciario más grande del país. En la Tabla 1 se observan las características demográficas y clínicas de los casos en personas con y sin coinfección por VIH.

En cuanto a la letalidad, se evidencia que las personas con coinfección por TB/VIH presentan un mayor riesgo de morir. Mientras que la letalidad por TB en personas sin VIH fue de 11,6% en promedio anual (Mín. = 7,6%; Máx. = 19,6%; DE = 3,2%), la letalidad por coinfección fue de 29,7% (Mín. = 17,1%; Máx. = 46,4%; DE = 9,15). La evolución de la letalidad en personas con y sin coinfección, se muestra en la Figura 1.

En cuanto a la incidencia de casos, se aprecia un importante aumento en el número de casos de coinfección en los últimos 4 años (media = 96 casos por año), cercano a duplicar el promedio de casos observados entre el 2005 y 2014 (media = 52,3 casos por año), aunque la proporción respecto del total de casos de TB se mantuvo relativamente constante, con un crecimiento anual de 0,26%.

Los casos de coinfección se concentran prin-

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los casos de tuberculosis, en personas con VIH(+) y VIH(-), entre los años 2005 y 2018, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile

Característica socio-demográfica y clínica	Casos de tuberculosis	
	VIH (-)	VIH (+)
Sexo (%)		
Femenino	36,9	13,1
Masculino	63,1	86,9
Edad (media en años)		
Femenino	47,1	39,7
Masculino	44,3	37,8
Total	45,4	38,0
Localización (%)		
Pulmonar	75,5	72,1
Pulmonar BD*	66,5	57,6
Extrapulmonar	24,5	27,9
Privación de libertad (%)		
	7,7	2,0

*Pulmonar BD: Tuberculosis pulmonar bacteriológicamente demostrada. Fuente: Elaboración propia de los autores.

cipalmente en la comuna de Santiago (43,5%), seguido de Estación Central, Independencia, Recoleta y Pedro Aguirre Cerda (27,4% en su conjunto), que coinciden como las comunas de mayor tasa de TB y mayor cantidad de migrantes.

Por otra parte, se observa una variación importante en el porcentaje de casos de TB/VIH en personas migrantes, quienes prácticamente no tenían presencia en las notificaciones hasta el 2012, pero exhiben un alza sostenida en los últimos años,

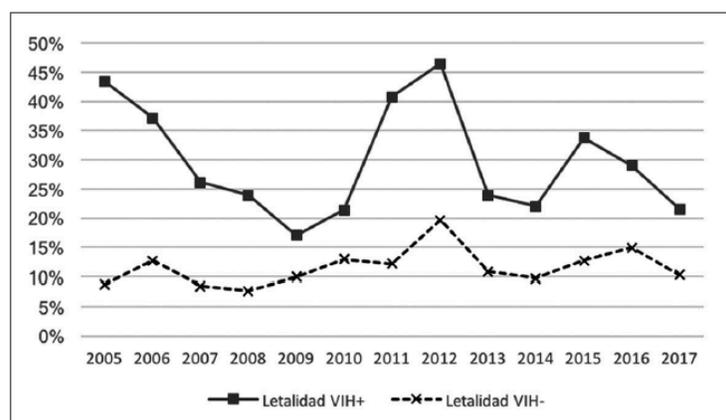


Figura 1. Letalidad por TB en personas con VIH (+) y VIH (-), en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, 2005-2017. Fuente: Creación propia de los autores.

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Coinfección TB/VIH, Región Metropolitana de Chile. 2005-2018 - C. Olmos et al

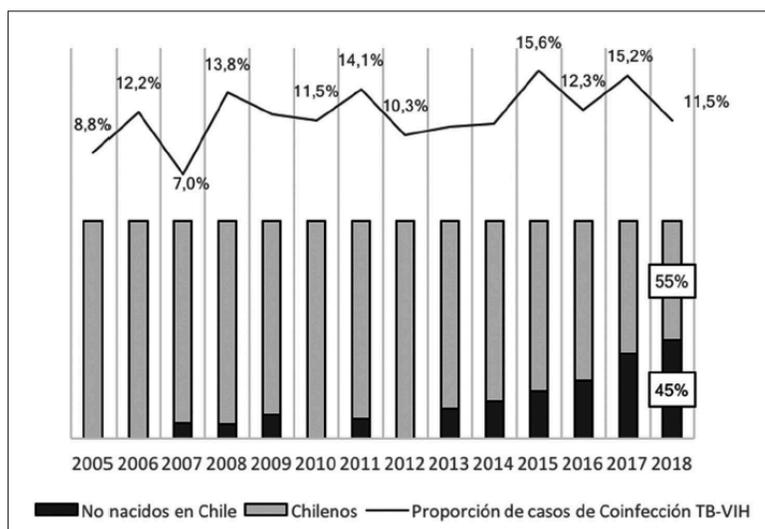


Figura 2. Proporción de casos de coinfección por TB/VIH notificados al PROCET y su distribución en población chilena y extranjera, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, 2005-2018. Fuente: Creación propia de los autores. Al aplicarse un análisis de correlación simple, no se observa asociación entre el aumento en la proporción de casos de TB en personas migrantes y la evolución de casos de coinfección ($r = 0,38$; $p = 0,17$).

llegando a constituir 45% de los casos de coinfección en el año 2018. De ellos, 42,2% provino de Haití, 22,2% de Perú, 11,1% de Colombia y 20% de países del resto de América latina.

Al aplicarse un análisis de correlación simple, no se observa asociación entre el aumento en la proporción de casos de TB en personas migrantes y la evolución de casos de coinfección ($r = 0,38$; $p = 0,17$). La proporción de casos de coinfección por TB/VIH, así como su distribución en población chilena y extranjera se detallan en la Figura 2.

En relación a los resultados de la terapia, solo fueron considerados 4.394 casos de TB, excluyendo aquellos casos con registros incompletos, y los casos ocurridos durante el 2018, muchos de los cuales aún no completaban su tratamiento al iniciar esta investigación. Del total de casos de coinfección por TB/VIH evaluados, se observó 53,3% de éxito, 28,2% de muerte y 18,5% de abandono.

Al comparar los resultados entre personas con y sin coinfección, se aprecia que el éxito del tratamiento en personas coinfectadas es casi 20% menor que en personas sin VIH. Del mismo modo, los coinfectados exhiben una proporción de casos fallecidos el doble más alta que los seronegativos. Mediante la prueba de chi-cuadrado, se observó que estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los resultados de la terapia anti-tuberculosis, tanto en personas

coinfectadas como en personas sin VIH, se muestran en las Figuras 3 y 4.

Discusión

La población de estudio en esta investigación, abarca casi 20% de la población chilena, concentra 25,9% de los casos de TB a nivel nacional y 38,0% de los casos de coinfección por TB/VIH notificados en todo el país durante los últimos 5 años¹⁵.

Los resultados de este estudio muestran que el perfil socio-epidemiológico de las personas coinfectadas por TB/VIH ha cambiado en los últimos 14 años. Al 2018, la gran mayoría está compuesta por hombres menores de 40 años y casi la mitad de ellos pertenecen a población extranjera.

Las cifras de casos de coinfección en personas privadas de libertad, resultaron ser notoriamente más bajas que el porcentaje de casos de TB diagnosticados en población general (2,0% y 7,7% respectivamente), aun cuando las tasas de TB como las tasas de VIH suelen ser más altas en este grupo de personas¹⁶⁻¹⁸. Esto podría deberse al eficiente control que ha realizado el PROCET, al insertar dentro de los recintos penales, unidades especializadas en la detección y control de la tuberculosis.

También, se ha observado un aumento de casos de coinfección en la población migrante.

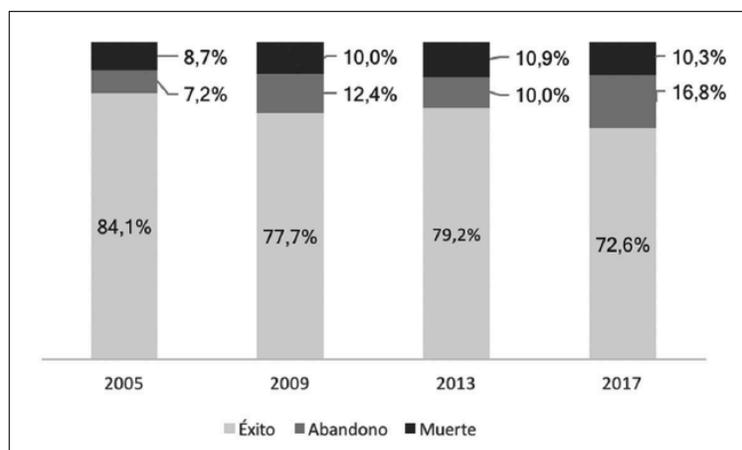


Figura 3. Resultados de la terapia en personas VIH (-), en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, durante los años 2005, 2009, 2013 y 2017. Fuente: Creación propia de los autores.

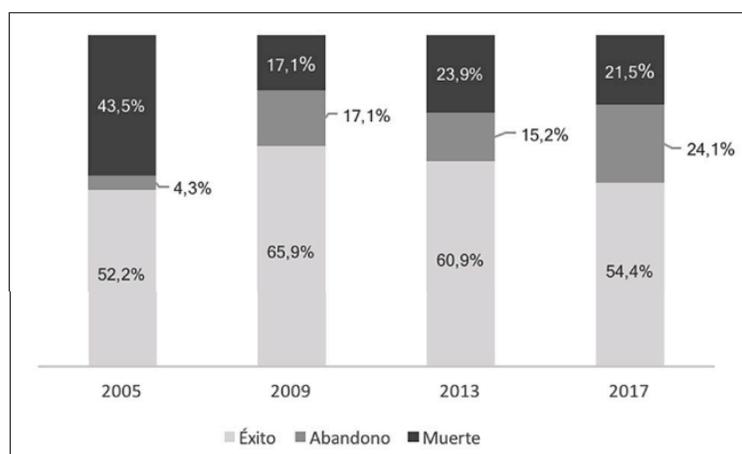


Figura 4. Resultados de la terapia en personas VIH (+), en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, durante los años 2005, 2009, 2013 y 2017. Fuente: Creación propia de los autores.

La proporción de casos de TB/VIH en extranjeros pasó de 13,8% en 2013, a 45,0% en 2018. Como ya se dijo, este grupo constituye un foco de interés epidemiológico debido a su situación de vulnerabilidad^{12,19}. Las situaciones que enfrentan, los exponen a una serie de factores de riesgo para ITS: violencia, abuso sexual, discriminación, deficiencias nutricionales, exposición a enfermedades infectocontagiosas, consumo de alcohol y drogas, barreras idiomáticas, aumento de relaciones sexuales sin protección, limitado o nulo acceso a servicios de salud^{19,20}.

En relación con el VIH, datos epidemiológicos muestran que la proporción de personas notificadas nacidas fuera del país ha pasado de 2% a 11,6% en los últimos 20 años, siendo 85% de sexo mas-

culino. El año 2017 el porcentaje de extranjeros notificados representó 19% del total de casos²¹.

Por otra parte, los factores sociales antes mencionados, sumados al temor de los grupos vulnerables a una posible estigmatización, serían motivos para que, personas en situación de vulnerabilidad, evite consultar, provocando un posible subdiagnóstico tanto de TB como de VIH^{8,22}. Según el reporte oficial de 2018, a nivel mundial, solo en 13% de todos los casos de TB se confirmó la coinfección por VIH, lo que representaría sólo 46% del número de casos esperados²².

En Chile, la TB venía declinando progresivamente desde el siglo pasado, sin embargo, desde 2014 a la fecha se ha descrito una etapa de reemergencia epidemiológica. Entre los grupos de

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Coinfección TB/VIH, Región Metropolitana de Chile. 2005-2018 - C. Olmos et al

vulnerabilidad con mayor aumento porcentual entre los casos, se encuentran los extranjeros, y en menor grado, los pacientes con VIH/sida²³.

Según el último informe de situación de tuberculosis, la proporción de coinfección a nivel nacional, alcanzó 9,6% de todos los casos de TB, aumentando en 10%, respecto de lo que había ocurrido el año anterior¹⁵ cifra que podría continuar en ascenso durante los próximos años. Aquella suposición está basada en tres fenómenos socio-epidemiológicos que afectan a la región: a) Chile fue el país que reportó el mayor aumento de casos de VIH en los últimos cinco años en América latina⁷; en efecto, la Tasa de Incidencia de VIH en Chile aumentó casi en 200% pasando de 17,5 x 100.000 en el 2010 a 37,5 x 100.000 en 2018²⁴; b) Las tasas de incidencia de TB en el país han exhibido un sostenido aumento desde el 2012, en un retroceso sanitario nunca antes visto; el último informe de situación cifra este indicador en 14,7 x 100.000, siendo la más alta de los últimos 15 años¹⁵; c) Aumento de la población migrante en el país, que según cifras oficiales habría aumentado en 240% entre el 2012 y 2016^{25,26}.

Todo aquello, hace aún más preocupante los actuales resultados de la terapia anti-tuberculosis; en la cohorte de pacientes del 2017, se observa que 24,1% abandonó la terapia y 21,5% falleció. En efecto, la coinfección TB/VIH implica per se, un riesgo de letalidad 3 veces mayor que la TB por sí misma²⁷, por lo tanto, se requiere de mejores métodos de pesquisa y estudio de contacto más eficientes^{1,28}, como por ejemplo la implementación de agentes comunitarios en salud²⁹.

En términos de VIH, es urgente implementar la vigilancia de segunda generación como política pública, es decir, un sistema que vaya más allá del análisis de situación tradicional y permita analizar más a fondo aspectos sociales, económicos y culturales de la transmisión de la enfermedad. Asimismo, se debe fortalecer el testeo de base comunitaria lo que permitiría no sólo acceder a las poblaciones más vulnerables, sino también, identificar estrategias preventivas efectivas y la rápida vinculación de las personas al sistema sanitario³⁰. Lo anterior, sería aún más efectivo si se pudiese implementar universalmente los test diagnósticos en el mismo lugar donde la persona se atiende (point of care testing), mediante los que se podría detectar oportunamente las manifestaciones de TB en personas con VIH³¹.

Algunas limitaciones de este estudio fueron la existencia de algunos registros incompletos, como es el caso de los resultados de la terapia y el hecho de que solo se contó con registros del SSMN a partir del 2012. A pesar de ello, este trabajo consiguió estudiar casi 40% de los casos de coinfección por TB/VIH ocurridos durante los últimos años, en todo el país, lo que constituye una gran fortaleza.

En conclusión, los resultados de este estudio muestran un notable aumento de casos de coinfección por TB/VIH, lo que, sumado a un aumento en las tasas de incidencia tanto de TB, como de VIH en el país, supone un escenario adverso que demanda urgentemente la implementación de nuevas estrategias de prevención y control, en todos los grupos de mayor vulnerabilidad.

Referencias

1. World Health Organization. Global 2018 TB report. Vol. 69, WHO report. 2018. 683-90 p. [ISBN 978-92-4-156564-6]
2. Joint United Nations, Programme on HIV/AIDS [Internet]. Suiza: UNAIDS c2018 [citado el 29 de marzo de 2020]. Available from: <http://www.unaids.org/es>
3. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5 (7): a017871. [doi: 10.1101/cshperspect.a017871].
4. Estrategia ONUSIDA 2016-2021. Acción acelerada para acabar con el Sida. [Internet]. Suiza: ONUSIDA c2016 [citado el 9 de marzo de 2020]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS-strategy-2016-2021_es.pdf.
5. Wong E, Omar T, Setlhako G, Osih R, Feldman C, Murdoch D, Martinson N, Bangsberg D, Venter W. Causes of Death on Antiretroviral Therapy: A Post-Mortem Study from South Africa. *PLoS One* 2012; 7 (10): e47542. [doi.org/10.1371/journal.pone.0047542].
6. UNAIDS. Fact sheet-Worl Aids day 2018. [Internet]. Suiza: UNAIDS c2018 [cited 2020 Mar 09]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
7. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Ending Aids Progress Towards the 90-90-90 Targets. *Glob Aids Updat*. 2017 [Internet] Suiza: UNAIDS c2017 [citado el 9 de marzo de 2020]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf.
8. Reyes-Urueña J, Campbell C, Vives N, Esteve A, Am-

- brosioni J, Tural C, Ferrer E, Casabona; et PISCIS investigators. Estimating the HIV undiagnosed population in Catalonia, Spain: descriptive and comparative data analysis to identify differences in MSM stratified by migrant and Spanish-born population. *BMJ Open* 2018; 8 (2): e018533. [doi: 10.1136/bmjopen-2017-018533].
9. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D, Toms C, et al. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med* 2016; 14 (1): 48. [doi: 10.1186/s12916-016-0595-5].
 10. Olawore O, Tobian A, Kagaayi J, Bazaale J, Nantume B, Grabowski M, et al. Migration and risk of HIV acquisition in Rakai, Uganda: a population-based cohort study. *Lancet HIV* 2018; 5 (4): e181-9. [doi: 10.1016/S2352-3018(18)30009-2].
 11. Tomás BA, Pell C, Cavanillas AB, Solvas JG, Pool R, Roura M. Tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature. *PLoS One*. 2013; 8 (12): 1-12. [doi: 10.1371/journal.pone.0082440].
 12. Hayward S, Harding RM, McShane H, Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000. Research* 2018; 7 (0): 461. [doi: 10.12688/f1000research.14476.1].
 13. Hernando V, Álvarez-del Arco D, Alejos B, Monge S, Amato-Gauci A, Noori T, et al. HIV Infection in Migrant Populations in the European Union and European Economic Area in 2007-2012. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70 (2): 204-11. [doi: 10.1097/QAI.0000000000000717].
 14. Tavares AM, Fronteira I, Couto I, Machado D, Viveiros M, Abecasis AB, et al. HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality. *PLoS One* 2017; 12 (9): e0185526. [doi:10.1371/journal.pone.0185526].
 15. Informe de situación epidemiológica y operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2017. [Internet] Chile: Ministerio de Salud de Chile; c2018 [citado el 9 de marzo de 2020]. Available from: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/2018.10.05_TUBERCULOSIS-2017.pdf.
 16. Dianatinasab M, Joulaei H, Ghorbani M, Zarei N, Rezaeian S, Fararouei M, et al. Prevalence of tuberculosis in HIV-positive prisoners: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Rev* 2018; 20 (2): 114-24. [doi: 10.24875/aidsrev.m18000023].
 17. Guía para el control de libertad de América en poblaciones privadas de la tuberculosis Latina y el Caribe. [Internet] Estados Unidos: Organización Panamericana de la Salud; c2008 [citado el 29 de marzo de 2020]. Available from: <https://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/tb-prisiones-guia-ctl.pdf>.
 18. Molaeipoor L, Poorolajal J, Mohraz M, Esmailnasab N. Predictors of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Co-infection: A Case-Control Study. *Epidemiol Health* 2014; e2014024. [doi: 10.4178/epih/e2014024].
 19. Cabieses B, Gálvez P, Ajraz N. Migración internacional y salud: el aporte de las teorías sociales migratorias a las decisiones en salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018; 35 (2): 285. [doi: 10.17843/rp-mesp.2018.352.3102].
 20. Caro-Murillo AM, Castilla Catalán J, del Amo Valero J. Estimaciones sobre la inmigración y el VIH en España. *Gac Sanit* 2010; 24 (6): 502-3. [doi:10.1016/j.gaceta.2010.07.006].
 21. Boletín Vigilancia de laboratorio: Resultados confirmación de infección por VIH en Chile, 2010-2015. [Internet] Chile: Instituto de Salud Pública; c2016 [citado el 9 de marzo de 2020]. Available from: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinVIH-15112017A.pdf>.
 22. Rocha-Jiménez T, Morales-Miranda S, Fernández-Casaneuva C, Brouwer KC, Goldenberg SM. Stigma and unmet sexual and reproductive health needs among international migrant sex workers at the Mexico-Guatemala border. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (1): 37-43. [doi: 10.1002/ijgo.12441].
 23. Fica A, Herrera T, Aguilera X. El deterioro de la tuberculosis en Chile. *Rev Med Chile* 2019; 147: 1042-52. [doi: 10.4067/S0034-98872019000801042].
 24. Vigilancia de laboratorios [Internet]. Chile: Instituto de Salud Pública; c2019 [citado el 9 de marzo de 2020]. Available from: http://www.ispch.cl/biomedicos/subdepto_enf_virales/sida/vigilancia.
 25. Migración en Chile 2005-2014. [Internet]. Chile: Departamento de Extranjería y Migración del Ministerio del Interior y Seguridad Pública. c2014 [citado el 9 de marzo de 2020]. Available from: <https://www.extranjeria.gob.cl/media/2019/04/Anuario.pdf>
 26. Anuario Estadístico: Estadísticas Migratorias 2015. [Internet]. Chile: Departamento de Extranjería y Migración del Ministerio del Interior y Seguridad Pública. c2017 [citado el 9 de marzo de 2020]. Available from: <https://www.extranjeria.gob.cl/media/2019/04/AnuarioEstadisticoNacionalDEM2015.pdf>.
 27. Situación de control de la tuberculosis en las Américas. [Internet] Estados Unidos: Organización Panamericana de la Salud; c2018 [citado el 9 de marzo de 2020]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=presentaciones-5882&alias=44088-dia-mun-

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Coinfección TB/VIH, Región Metropolitana de Chile. 2005-2018 - C. Olmos et al

- dial-tuberculosis-2018-situacion-control-tb-americanas-088&Itemid=270&lang=es.
28. Viana PV de S, Redner P, Ramos JP. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogarristente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2018; 34 (5). [doi:10.1590/0102-311x00048217].
 29. Muñoz MP, Orcau A, Caylà J. Tuberculosis En Barcelona. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83: 751-7 [doi:10.4321/S1135-57272014000600011].
 30. Stuardo V. La prevención olvidada: reemergencia del VIH en Chile. *Rev Chil Infectol*. 2017; 34 (4): 419-20. [doi: 10.4067/s0716-10182017000400419].
 31. Arias F, Herrera T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir* 2016; 32: 254-9 [doi:10.4067/S0717-73482016000400007].

6.2.3 Resultados Específicos asociados al objetivo específico 3 (Artículo 3)

EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA REGIÓN METROPOLITANA DE CHILE: 2005 A 2018.

Olmos Claudio^{1,2,3}, Stuardo Valeria⁴, Urrutia Cristian⁵, Ramonda Paulina⁶, Peña Carlos⁷

¹ Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública, Departamento de Pediatría, Ginecología y Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona (Barcelona, España)

² Escuela de Medicina Universidad Andrés Bello (Santiago, Chile)

³ Clínica Indisa (Santiago, Chile)

⁴ Programa de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile (Santiago Chile)

⁵ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello (Santiago, Chile)

⁶ Programa de Tuberculosis Servicio de Salud Metropolitano Sur, Hospital Barros Luco Trudeau

⁷ Programa de Tuberculosis Servicio de Salud Metropolitano Central, Hospital San Borja Arriarán

Número de Palabras

Resumen: 248

Texto:3076

Referencias:27

Figuras:4

Correspondencia a:

Dra. Valeria Stuardo Á. Programa de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Av. Independencia939, Santiago, Chile. Tel: (+56) 229786522. E-mail: valeria.stuardo@uchile.cl

El presente estudio, no contó con ningún tipo de financiamiento.

RESUMEN

OBJETIVOS: Describir las características socio-epidemiológicas de los casos de Tuberculosis (TBC) Pediátrica, y aspectos asociados a su incidencia, del 2005 al 2018, en Servicios de Salud Metropolitano Norte, Central y Sur de Chile.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio transversal con componente ecológico. Se consideraron las variables: edad, sexo, localización de la TBC, confirmación bacteriológica, co-infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), país de procedencia y efectividad de la terapia anti-tuberculosis. Se aplicó análisis de correlación entre tasas según país de origen y análisis de chi cuadrado para evaluar diferencias entre los Servicios

RESULTADOS: Entre el 2005 y 2018 se notificaron 160 casos de TBC en menores de 15 años. Mediana de edad de 8 años, 55% de sexo masculino. 56,2% correspondió a TBC Pulmonar y 44,4% TBC Extrapulmonar. La tasa de incidencia aumentó de 0,5 casos x 100.000 habitantes en 2010, a 4,9 casos x 100.000 hab en 2018. Ese último año, concentra el 20,6% de los casos ocurridos en 14 años de observación. Tanto casos en niños extranjeros como chilenos, se correlacionan con el aumento en la tasa de TBC, aunque éstos últimos siguen siendo predominantes. Se observó un 91,3% de éxito, un 6,5% de casos trasladados de Servicio y 2 fallecidos

CONCLUSIÓN: Los resultados de este estudio dan cuenta de una grave reemergencia epidemiológica de TBC. Se recomienda que las políticas de control y eliminación consideren estrategias focalizadas en pacientes pediátricos, orientándose a pesquisar activamente los casos nuevos y hacer más eficiente el estudio de contacto

Palabras Clave: tuberculosis, pediatría, epidemiología, migrantes

ABSTRACT

AIM: To describe the socio-epidemiological characteristics of Pediatric Tuberculosis (TBC) cases, and aspects associated with its incidence, from 2005 to 2018, in North, Central and South Metropolitan Health Services of Chile.

PATIENTS AND METHODS: Cross-sectional study with an ecological component. Variables considered: age, sex, location of tuberculosis, bacteriological confirmation, human immunodeficiency virus (HIV) co-infection, country of origin and effectiveness of anti-tuberculosis therapy. Correlation analysis between rates by country of origin and chi-square analysis were applied to assess differences between the Services.

RESULTS: Between 2005 and 2018, 160 cases of TB were reported in children under 15 years of age. Median age of 8 years, 55% male. 56.2% corresponded to Pulmonary TBC and 44.4% Extrapulmonary TBC. The incidence rate increased from 0.5 cases x 100,000 inhabitants in 2010, at 4.9 cases x 100,000 inhabitants in 2018. That last year, concentrated 20.6% of the cases that occurred in 14 years of observation. Both cases in foreign and Chilean children are correlated with the increase in the rate of TB, although the last one is still predominant. A 91.3% success rate, 6.5% of cases transferred from the Service and 2 deaths were observed.

CONCLUSION: The results of this study show a serious epidemiological reemergence of TB. It is recommended that control and elimination policies consider strategies focused on pediatric patients, aimed at active screening for new cases and more efficient contact tracing.

Keywords: tuberculosis, pediatrics, epidemiology; immigrants

INTRODUCCIÓN

Se estima que en el mundo habría un millón de casos de TBC pediátrica, constituyendo aproximadamente un 15% de la incidencia global y que durante el año 2018, 233.000 niños fallecieron por una causa asociada a la TBC(1,2,3).

Clínicamente, la TBC activa en niños, se presenta con mayor frecuencia como diseminada o extrapulmonar, e inicialmente puede tener solo manifestaciones leves como fiebre(4). En efecto, la TBC puede presentar los signos y síntomas de muchas enfermedades infantiles comunes, como neumonía, dificultando el diagnóstico, sin embargo, el principal obstáculo para el diagnóstico exacto de la TBC activa es otra de las particularidades del niño con TBC: la infección con bajo nivel de bacilos en la expectoración(2,5).

Debido a esta heterogeneidad clínica y epidemiológica, a menudo, resulta difícil de diagnosticar la TBC en en población pediátrica, lo cual supone un desafío adicional a la prevención y el tratamiento de la enfermedad en este grupo etario(1,6).

En países con baja prevalencia de enfermedad, la TBC infantil se presenta como casos esporádicos, tal como ocurría en Chile en las últimas décadas. Sin embargo, luego de décadas de resultados exitosos del Programa de Control y Eliminación de Tuberculosis (PROCET), el país ha experimentado una importante reemergencia epidemiológica, exhibiendo hoy, las tasas más altas de los últimos 14 años (14,9 x 100.000 en 2018)(7,8). Junto a ello, se produjo un aumento de casos de TBC infantil, llegando a 76 casos en 2018; cifra que experimentó un aumento del 90% respecto de los casos infantiles de 2017(7,8,9).

Reconocer y detectar los casos de TBC en población infantil es de suma importancia para las pretenciones de poner fin a la TBC, puesto que por una lado, un caso nuevo de TBC pediátrica, puede servir como un indicador de que hubo una transmisión reciente en la comunidad y por otra parte, un caso no tratado de infección tuberculosa latente en niños, representa un reservorio del que pueden emerger futuros casos activos y contagiosos(1,10). Para abordar este problema, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una hoja de ruta con una serie de recomendaciones para alcanzar el objetivo de reducir a cero, las muertes por TBC en niños y adolescentes, incentivando la realización de más estudios sobre este tema(11,12).

En Chile, informes preliminares muestran que los Servicios de Salud Metropolitano Central (SSMC), Norte (SSMN) y Sur (SSMS) de la Región Metropolitana (RM), tienen altas tasas de TBC, al mismo tiempo que registran un alto porcentaje de visas temporales y permisos de permanencia definitiva concedidos a extranjeros. En efecto, un 68% de los migrantes de la RM se concentra en este territorio, representando aproximadamente el 9,8% del total de la población cubierta por los tres Servicios de Salud (13).

En ese contexto, el presente estudio se propone describir la evolución epidemiológica de la Tuberculosis (TBC) Pediátrica, del 2005 al 2018, en el SSMC, SSMN y SSMS de Chile.

PACIENTES Y MÉTODO

Se trata de un estudio descriptivo con componente ecológico, en el cual se analizaron los casos de tuberculosis pediátrica registrados por el PROCET en el SSMC, SSMN y SSMS de Chile, entre los años 2005 a 2018. Fueron incluidos todos los casos registrados en menores de 15 años.

Para el SSMC y SSMS, se contó con la totalidad de los registros desde Enero de 2005 a Diciembre de 2018, mientras que para el SSMN, sólo se dispuso de los registros a partir del 2012.

Se revisaron los casos diagnosticados y se recogieron los siguientes antecedentes provenientes del formulario de notificación obligatoria: sexo, edad, localización de la tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar), confirmación bacteriológica (frotis, cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y mediante otros hallazgos), co-infección con VIH, comuna de residencia, país de procedencia y efectividad de la terapia anti-tuberculosis.

Para la variable efectividad de la terapia anti-tuberculosis se definieron 4 atributos de acuerdo a los criterios que describe la OMS: “éxito global” del tratamiento si es que el paciente culmina su terapia; “abandono o pérdida de seguimiento” si registra inasistencia continua a la terapia por más de 30 días; “fracaso”, cuando la baciloscopia persiste positiva hasta el cuarto mes de tratamiento, o si luego de hacerse negativa reaparece positiva durante la terapia y “muerte”, si es que esta ocurre durante el tratamiento, independiente de la causa.

Se utilizó el paquete estadístico STATA 13.0 y el software Microsoft Excel 2016 para el análisis de datos. Se usó la mediana y rango intercuartílico para caracterizar la edad de los

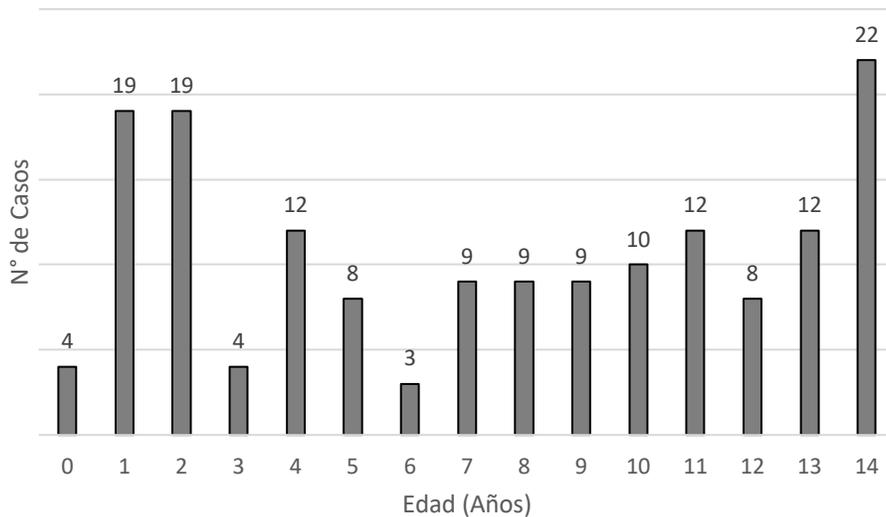
sujetos. Se realizó un análisis de correlación para evaluar la participación de los casos chilenos y extranjeros sobre los cambios experimentados por la tasa de incidencia global de TBC pediátrica. Posteriormente se aplicó un modelo de regresión para establecer si casos chilenos y extranjeros contribuyen de igual forma al aumento en la tasa de incidencia. Se usaron pruebas de Chi-cuadrado para analizar los resultados entre Servicios. Se consideró estadísticamente significativo a un p valor menor a 0.05.

Se contó con la autorización de los encargados del PROCET de los Servicios de Salud Metropolitano Central, Norte y Sur, así como el informe favorable del Comité Ético Científico del SSMC, constituido por resolución excenta N°1303 el año 2002 y acreditado por la entidad ministerial correspondiente el 2015, mediante resolución N°048975; según consta en acta.

RESULTADO

Durante el periodo estudiado se registraron 160 casos de TBC en menores de 15 años. El 55,0% correspondió a hombres. Si bien, la mediana de edad fue de 8 años para hombres y mujeres (Rango Intercuartílico = 12 - 2), esta variable presenta un comportamiento bimodal: el 45,1% de los casos se distribuyen entre niños de 1 y 2 años (38 casos) y niños de 13 y 14 años (34 casos), tal como se observa en la figura 1. En ambos grupos etarios, la presentación más frecuente fue la TBC pulmonar.

Figura 1. Casos de TBC Pediátrica en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, durante el periodo 2005 – 2018, distribuidos según edad



Fuente: Creación propia de los autores

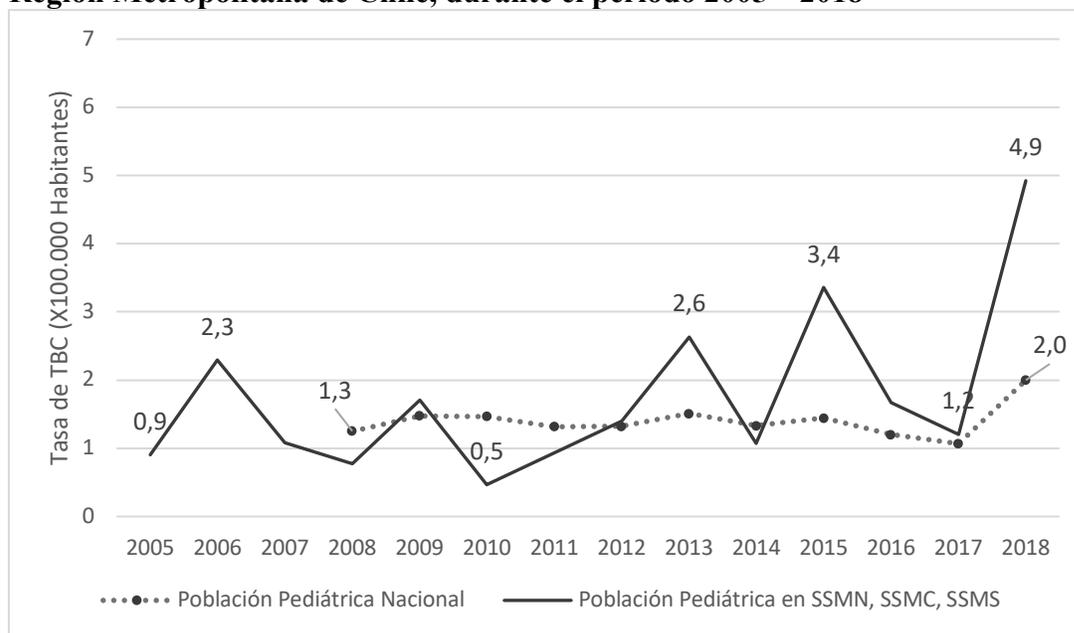
Del total de casos, el 56,2% (90/160) correspondió a TBC Pulmonar, pero solo en el 65,6% de estos (59/160), se obtuvo confirmación bacteriológica mediante frotis (25/160), cultivo (16/160), PCR (1/160), o mediante otros hallazgos (biopsia, adenosin deaminasa, clínica, o prueba cutanea de tuberculina (PPD, por sus siglas en inglés)) (17/160).

Entre el total de casos de TBC Extra-pulmonar (70/160), el método de confirmación más frecuente fue por medio de biopsia y se destacaron las formas ganglionar (24/160) y pleural (18/160).

Del total de casos, se registraron 4 menores con co-infección TB/VIH, en los años 2006, 2008, 2012 y 2018. En cuanto a los antecedentes de TBC, la gran mayoría se trató de casos nuevos, presentándose solo 2 casos notificados como recaída.

De los 160 casos registrados en la totalidad del periodo, 33 fueron notificados durante el 2018. Asimismo, la tasa de incidencia de TBC para la población de estudio, aumentó de 0,9 x 100 mil habitantes en 2005 a 4,9 x 100 mil habitantes en 2018. Desde el 2005 hasta el año 2010, se observa una leve tendencia a la baja, llegando hasta un 0,5 x 100 mil, sin embargo, desde aquel año en adelante, existe un claro aumento que se incrementa notoriamente el 2018. Los cambios en la tasa de incidencia de TBC pediátrica en la población de estudio se observan en la figura 2.

Figura 2. Tasa de incidencia de TBC Pediátrica en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile, durante el periodo 2005 – 2018



Fuente: Creación propia de los autores

Entre el 2012 y 2018, periodo del cual se cuentan registros de los tres Servicios de Salud, ocurrieron 107 casos, de los que un 43,9% (47/107) correspondió al SSMS, un 30,9% (33/107) al SSMC y por último, un 25,2% (27/107) perteneciente al SSMN. Las características socio-demográficas y clínicas por Servicio de Salud, entre el 2012 y 2018, se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características Socio-demográficas y clínicas de casos de TBC en población menor de 15 años, según país de origen, para el periodo 2012 – 2018, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile.

Característica Socio-Demográfica y Clínica	Casos de Tuberculosis (n=107)			p valor
	SSMN	SSMC	SSMS	
Total de Casos: n (%)	27 (100%)	33 (100%)	47 (100%)	
Sexo: n (%)				0,566
Femenino	11 (40,7%)	18 (54,5%)	23 (48,9%)	
Masculino	16 (59,3%)	15 (45,5%)	24 (51,1%)	
Edad en años (p75-p25)				0,287
Femenino	7 (10-2)	5 (11-2)	3 (9-1)	
Masculino	8 (14-3)	7 (13-4)	8 (12-5)	
Total	7 (13-2)	7 (12-3)	5 (11-3)	
Localización: n (%)				0,053
TBC Pulmonar	10 (37,1%)	19 (57,6%)	31 (65,9%)	
TBC Pulmonar BD**	6 (22,2%)	8 (24,2%)	7 (14,9%)	
TBC Extrapulmonar	17 (62,9%)	14 (42,4%)	16 (34,1%)	
Condición asociada n (%)				0,049*
Co-infección TB/VIH	2 (7,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

n = 107 casos, comprendidos entre 2012 y 2018

(p75 – p25) = Rango intercuartílico

(*) Significativo

(**) TBC Pulmonar BD: Tuberculosis pulmonar bacteriológicamente demostrada.

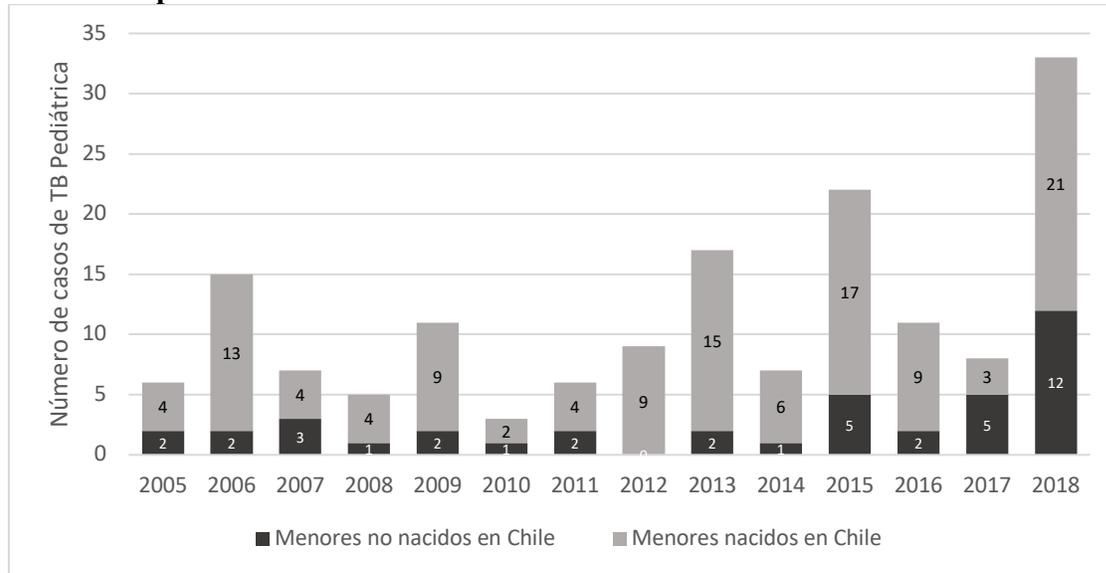
Fuente: Elaboración propia de los autores

De los 160 casos observados, el 25% perteneció a menores no nacidos en Chile. La proporción de casos extranjeros se mantuvo presente, aunque de forma irregular durante los 14 años de observación, exhibiendo un claro aumento en el último año. Entre el periodo 2005 a 2017, en promedio se presentaron anualmente 8 casos de niños nacidos en Chile y 2 casos de niños extranjeros, sin embargo en el 2018, hubo 21 casos en niños chilenos y 12 en menores provenientes del extranjero. Esos 12 niños, constituyen el 30% de todos los casos extranjeros del periodo estudiado. De los 21 niños con nacionalidad chilena, 9 habían sido contacto de familiares extranjeros con TBC.

Al aplicar un análisis de correlación, se observó una relación directa entre la tasa de incidencia y los casos nuevos ocurridos anualmente desde el 2005 en adelante, tanto en población chilena ($r = 0,96$; $p < 0.001$), como en población extranjera ($r = 0,81$; $p < 0.001$). Es decir, ambos, se correlacionan significativamente con los cambios en la tasa de incidencia de TBC pediátrica durante el periodo.

Al aplicar un análisis de regresión, se observa que, para los casos de TBC en niños extranjeros, el modelo arrojó un coeficiente de determinación (r^2) de 0,625, lo que quiere decir que la ocurrencia de casos en población extranjera solo logra explicar un 62,5% de la variación de la tasa de incidencia de TBC pediátrica entre el 2005 y 2018. Por otro lado, para los casos ocurridos en personas nacidas en Chile, el modelo arrojó un coeficiente de determinación (r^2) de 0,919, lo que quiere decir que la ocurrencia de casos chilenos logra explicar en un 91,9% la variación de la tasa de incidencia de TBC pediátrica durante el periodo estudiado. La distribución de casos de TBC pediátrica según país de origen, durante el periodo 2005 – 2018, se observan en la figura 3

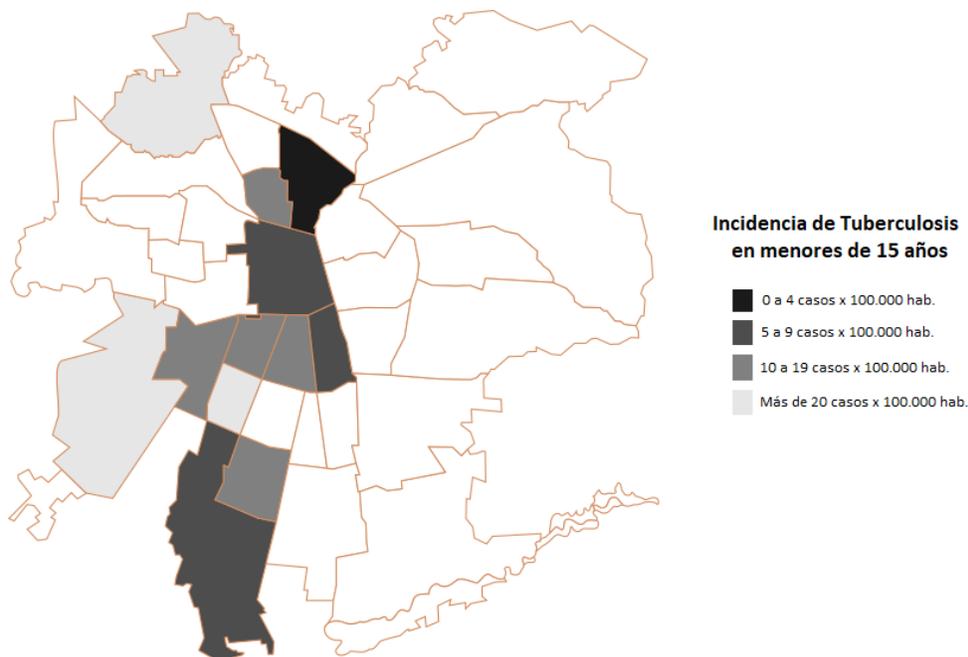
Figura 3. Distribución de casos diagnosticados con TBC en menores chilenos y no nacidos en Chile, en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile y, durante el periodo 2005 – 2018



Las comunas que presentaron mayor cantidad de casos de TBC en menores de 15 años, son Santiago, San Bernardo, Recoleta, Maipú y Estación Central, concentrando el 61,7% de todos los casos en la población de estudio durante el periodo de 2005 a 2018.

La distribución de tasa de incidencia de TBC en menores de 15 años, por comuna, durante el 2018, se observa en la figura 4. Entre todas, destaca la comuna de Recoleta, que exhibe una tasa de 23,4 x 100.000 habitantes, mientras que el SSMS tiene 3 comunas con tasas cercanas a 10 casos por cada cien mil.

Figura 4. Distribución de tasa de incidencia de TBC en menores de 15 años, por comuna, durante el 2018 en tres Servicios de Salud de la Región Metropolitana de Chile.



Fuente: Creación propia de los autores

En relación a los resultados de la terapia, solo fueron considerados 92 casos del total, excluyendo aquellos casos con registros incompletos, así como los casos ocurridos durante el 2018, muchos de los cuales aún no completaban su tratamiento al iniciar esta investigación. Del total de casos evaluados, se observó un 91,3% de éxito. Un 6,5% de casos fueron trasladados de Servicio. De aquellos 92 casos, 2 niños fallecieron. El primero de ellos, con 12 años y antecedentes de Síndrome de Down, fallece el 2013 por causa cardíaca. El segundo, con 7 años de edad, fallece en el 2015 sin otros antecedentes consignados. Ambos pertenecientes al SSMC.

DISCUSIÓN

La población que este estudio abarca, representa un 17,8% de la población pediátrica nacional, y concentra el 30,6% de todos los casos notificados de TBC Pediátrica en el país durante los últimos 5 años. Más aún, los casos registrados en estos tres Servicios, dan cuenta del 43,4% del total de casos notificados durante el 2018(9). Por ello, es posible afirmar que el comportamiento que tienen los casos en los SSMN, SSMC y SSMS, puede ser un buen indicador de lo que ocurre a nivel nacional.

La incidencia de TBC infantil continúa siendo en Chile, un porcentaje pequeño entre los casos totales de TBC (2,6%), estando por debajo de las cifras de América Latina (12%), sin embargo, la incidencia de TBC pediátrica de 2018 en este estudio (4,9 x 100.000 habitantes), se cuatriplicó respecto al 2017, y se exhibe claramente más alta que la tasa nacional como se observa en la figura 2. (7,8).

Clasificados por edad, los casos se presentan en forma bimodal, es decir, la mayor parte se concentra en los lactantes y en niños en edad escolar, tal como la evidencia lo describe(4). Asimismo, se observa un alto porcentaje de casos de TBC extrapulmonar, comparado con las formas de TBC del adulto descritas en la literatura, sin diferencias significativas entre los Servicios(3,9). Los menores infectados con TBC/VIH se presentan de forma aislada durante el periodo.

Uno de los aspectos relevantes que arrojan los resultados es que la tasa de incidencia de TBC en menores de 15 años, del 2010 al 2018 experimentó un preocupante aumento de 0,5 casos x 100.000 habitantes a 4,9 casos x 100.000 habitantes. Este progresivo aumento, alcanza su máximo en el último año; el 20,6% de los casos ocurridos en 14 años de observación, corresponden al 2018, lo que evidencia la reemergencia epidemiológica de la TBC en la región.

Respecto a los casos en niños nacidos fuera de Chile, se observa que aquella característica está presente en un porcentaje de los casos notificados, desde el inicio del periodo estudiado, confirmando que la condición migrante ha sido un factor de alta vulnerabilidad que no es nueva en la región. El análisis de correlación aplicado establece que si bien, tanto casos chilenos como extranjeros contribuyen al aumento en la tasa de incidencia, la influencia de los casos chilenos en el indicador global, sigue siendo el más preponderante.

Aún así, un aspecto a considerar, es que la evidencia establece que los niños nacidos en un país de baja incidencia, cuyos padres nacieron en países de mayor tasa de TBC, presentan mayor riesgo de enfermar de TBC (14,15). Aquello podría explicar los resultados del análisis estadístico realizado. En efecto, este estudio muestra que de los 33 casos notificados el 2018, 21 niños tienen nacionalidad chilena, pero 9 habían sido contacto de familiares extranjeros con TBC.

La situación epidemiológica evidenciada por el SSMS merece especial atención. Los 16 casos reportados por este Servicio durante el 2018, dan cuenta del 21,1% de los casos

ocurridos el 2018 a nivel nacional, doblando la cantidad de casos ocurridos en el Central y Norte. 7 de esos 16 casos, correspondió a niños extranjeros (6 de nacionalidad haitiana y 1, peruana)

Al respecto, un aspecto relevante de abordar es que de acuerdo al último balance realizado por el Instituto Nacional de Estadísticas (INE) en conjunto con el Departamento de extranjería, revela que solo dos comunas pertenecientes al SSMS, se encuentran dentro de las 30 comunas con mayor concentración de migrantes a nivel nacional: San Bernardo ocupando el puesto n°19 (15523 migrantes) y San Miguel n°22 (14.115 migrantes)(13).

Si bien, la proporción de casos de TBC en niños nacidos en el extranjero parece cada vez mayor, el 56% de los casos del SSMS del 2018, nacieron en Chile y, por lo tanto, es importante identificar determinantes distintos al país de nacimiento en estos grupos.

A diferencia de los otros Servicios estudiados, en el SSMS no hay una sola comuna con incidencia de TBC particularmente alta, sino que se presenta como una zona entera de creciente incidencia. Entre ellas destacan las comunas de Pedro Aguirre Cerda, San Bernardo, San Joaquín con tasas cercanas a 10 x 100.000 habitantes.

Al respecto se debe hacer notar que el 60% de las comunas a las que brinda cobertura el SSMS, exhiben cifras por sobre el índice de pobreza de la Región Metropolitana (5,4%), y en base a un indicador que contempla la dimensión de ingresos, educación y salud, el 70% de las comunas se definen como de “prioridad social alta o media alta”(16,17). De esta

manera, la pobreza sigue siendo factor determinante para la aparición de la enfermedad, y su posterior transmisión. Las condiciones de vida, la precariedad de la vivienda, el hacinamiento, comorbilidades, abuso de drogas y el desconocimiento, convierten a las personas, en población altamente vulnerable, sean estas extranjeras o chilenas(18,19).

Respecto a los resultados de la terapia, se evidencia un alto grado de éxito (91,3%), por sobre lo observado en la región de las Américas (79%), confirmando que los niños con tuberculosis suelen tener un excelente resultado clínico si se diagnostica de manera oportuna y se trata adecuadamente(7, 20). Sin embargo, la evidencia advierte sobre las dificultades diagnósticas de la TBC infantil, tanto en la pesquisa clínica como la capacidad de detección del bacilo en niños, sobre el uso de drogas difíciles de digerir para los niños y la marcada inclinación a estrategias de prevención dirigidas a los adultos; todos factores que podrían tener como resultado un subdiagnóstico de la patología, una escasa adherencia al tratamiento y/o un resultado deficiente(2,5, 21,22).

Así, no solo existe un imperativo clínico para identificar, diagnosticar y tratar a los niños por una enfermedad que es curable, sino que al ignorar la TBC infantil, los esfuerzos para controlar la epidemia de TBC finalmente fracasarán, pues, como ya se ha dicho, los niños proporcionan el reservorio del cual se desarrollarán casos futuros(23,24).

En esa línea, una de las medidas de control que Chile ha adoptado, es la obligatoriedad de la vacuna BCG de acuerdo a las normas del Ministerio de Salud de Chile, sin embargo, ante el creciente movimiento antivacunas, resulta pertinente reafirmar la eficacia y

seguridad de la vacuna, habiéndose demostrado que su aplicación reduce el riesgo de tuberculosis miliar y meníngea en niños, y su aplicación temprana, con amplia cobertura, reduce sustancialmente la mortalidad por tuberculosis pediátrica(25, 26).

Por otra parte, en general, los esfuerzos actuales de control de la tuberculosis parecen orientarse principalmente a la reducción de la transmisión mediante el tratamiento de adultos con baciloscopia positiva, mientras que se hace poco hincapié en reducir la vulnerabilidad de las comunidades (23). Por ello, a nivel programático, es importante que los encargados de formular políticas y los trabajadores de salud pública diseñen servicios y asignen recursos, considerando la población pediátrica(27).

En suma a lo anterior, el manejo adecuado y oportuno de los contactos, es crítico para la prevención de TBC, y para lograr aquello, el paso de un modelo pasivo de pesquisa a uno activo, considerando las peculiaridades de la población vulnerable, resulta fundamental.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio dan cuenta de una grave reemergencia epidemiológica de TBC en la región, alejando a Chile, del umbral de eliminación.

La tasa de TBC en población pediátrica ha experimentado un aumento desde el año 2010. Niños de 1 a 2 años y preadolescentes, concentraron la mayor parte de los casos, siendo la TBC Pulmonar la presentación más frecuente.

Lo anterior, permite alertar a los clínicos, sobre la obligación de considerar la TBC como un posible diagnóstico, al momento de evaluar un paciente pediátrico con sintomatología respiratoria.

Ante la reemergencia de casos pediátricos, se recomienda que las políticas de control y eliminación consideren estrategias focalizadas en este grupo, orientándose a pesquisar activamente los casos nuevos y hacer más eficiente el estudio de contacto

REFERENCIAS

1. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric Tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2019;21(1):4–11.
2. Mirutse G, Fang M, Kahsay AB, Ma X. Epidemiology of childhood tuberculosis and factors associated with unsuccessful treatment outcomes in Tigray, Ethiopia: A ten-year retrospective cross sectional study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1–7.
3. World Health Organization. Global 2018 TBC report. Vol. 69, WHO report. 2018. 683–690.
4. Marais BJ, Schaaf S. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(4):1–21.
5. Amal D, Malika F. The Difficulties of Childhood Tuberculosis Diagnosis. *Biomed Biotechnol Res J.* 2017;1(1):55–8.
6. Cowger T, Wortham J, Burton D. Epidemiology of tuberculosis among children and adolescents in the USA, 2007–17: an analysis of national surveillance data. *Lancet Public Heal.* 2019;4(10): e506–16.
7. Fica A, Herrera T, Aguilera X. El deterioro de la tuberculosis en Chile. *Rev Med Chil.* 2019;147(8):1042–52.
8. Ministerio de Salud de Chile. Informe de situación epidemiológica y operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2017. 2018.
9. Organización Panamericana de la Salud. Situación de control de la tuberculosis en las Américas. 2018.
10. Graham SM, Sismanidis C, Menzies HJ, Marais BJ, Anne K. Importance of tuberculosis control to address child survival. *Lancet.* 2017;383(9928):1605–7.
11. World Health Organization. Roadmap towards ending TBC in children and adolescents. WHO. 2019.

12. Seddon J, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: A global perspective. *Infect Drug Resist.* 2014;7(June):153–65.
13. Estadísticas Migratorias 2019. [Internet]. Chile: Departamento de Extranjería y Migración del Ministerio del Interior y Seguridad Pública. c2019 [cited 2020 Mar 09]. Available from: <https://www.extranjeria.gob.cl/estadisticas-migratorias/>
14. Winston C, Menzies H. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. *Pediatrics.* 2012;130(6):1425-1432.
15. Pang J, Teeter L, Katz D, et al. Epidemiology of Tuberculosis in Young Children in the United States. *Pediatrics.* 2016;133(3):494–504.
16. Encuesta CASEN 2017. [Internet]. Chile: Ministerio de Desarrollo Social. c2018 [cited 2020 Mar 09]. Available from: http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen-multidimensional/casen/casen_2017.php
17. Índice de prioridad social de comunas 2019. 2019. [Internet]. Chile: Seremi de Desarrollo Social y Familia Metropolitana. c2019 [cited 2020 Mar 09]. Available from: http://www.desarrollosocialyfamilia.gob.cl/storage/docs/INDICE._DE_PRIORIDAD_SOCIAL_2019.pdf
18. Hayward S, Harding R, McShane H, Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000 Research.* 2018;7(0):461.
19. Pareek M, Greenaway C, Noori T, et al. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med.* 2016;14(1):48.
20. Teo S, Tay E, Douglas P, Krause V, Graham S. The epidemiology of tuberculosis in children in Australia, 2003e2012. *Med J Aust.* 2015;203(11):1.1-8.

21. Tilahun G, Gebre-Selassie S. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: A five-year retrospective analysis. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1–10.
22. Elettra Berti L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in Childhood: a Systematic Review of National and International Guidelines. *BMC Infect Dis*. 2014;14(53): 1-10.
23. Kumar K, Kon OM. Recent advances in the diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *Ann Res Hosp* 2017;1-37
24. Herrera Martínez T. La tuberculosis infantil en Chile. *Rev Chil pediatría*. 2017;88(4):449–50.
25. Macías M. Pediatric tuberculosis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):1–2.
26. Roy P, Vekemans J, Clark A, Sanderson C, Harris RC, White RG. Potential effect of age of BCG vaccination on global pediatric tuberculosis mortality: a modelling study. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(12):e1655–63.
27. Farga V, Herrera M. T. La tuberculosis en Chile: situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2018;33(4):320–4.

6.2.4 Resultados Específicos asociados al objetivo específico 4 (Artículo 4)

DISTRIBUCIÓN DE LA COVID-19 Y TUBERCULOSIS EN LA REGIÓN METROPOLITANA DE CHILE: DIFERENTES ENFERMEDADES, SIMILARES DESIGUALDADES

Olmos Claudio^{1,2,3a}, Stuardo Valeria^{4b},

¹ Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública, Departamento de Pediatría, Ginecología y Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona (Barcelona, España)

² Escuela de Medicina Universidad Andrés Bello (Santiago, Chile)

³ Clínica Indisa (Santiago, Chile)

⁴ Programa de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile (Santiago Chile)

^a Magister en Salud Pública

^b PhD en Salud Pública

Recuento de Palabras
Resumen: 245
Texto: 1732

Tablas: 1
Figuras: 2

Correspondencia a:

Dra. Valeria Stuardo Á. Programa de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Av. Independencia 939, Santiago, Chile. Tel: (+56) 229786522. E-mail: valeria.stuardo@uchile.cl

El presente estudio, no contó con ningún tipo de financiamiento.

RESUMEN

Introducción: Las condiciones de vida deficientes, propician la propagación de las enfermedades transmisibles; ha ocurrido con la Tuberculosis (TB) y está ocurriendo con el COVID-19. Por su carácter dinámico, este grupo de enfermedades deben ser estudiadas en el contexto de los determinantes sociales de la salud. **Objetivo:** Describir el comportamiento epidemiológico del COVID-19 en respuesta a las estrategias de control implementadas por el Ministerio de Salud Chileno y sus similitudes con la distribución socio-económica de la TB en la Región Metropolitana (RM) de Chile. **Métodos:** Se describieron las tasas de Tuberculosis del 2018 e ingreso promedio de comunas pertenecientes a la RM, así como las tasas de incidencia de COVID-19. Se aplicó un análisis de correlación de Pearson entre las tasas de ambas enfermedades, para evaluar similitudes en los patrones de distribución epidemiológica. **Resultados:** La RM registra sobre el 50% del total de casos nacionales de COVID-19. Luego de la implementación de cuarentenas selectivas, solo 4 comunas de la RM lograron controlar el brote (las de mayores ingresos); en el resto se observa un claro aumento de casos. Las comunas con mayor aumento de casos, fueron las más desfavorecidas, mismas que presentaron mayor tasa de TB durante el 2018, con un coeficiente de correlación de 0,6. **Conclusiones:** Las políticas de control, no pueden profundizar las desigualdades en salud. Si los grupos vulnerables, así como los factores que determinan su salud, no se identifican adecuadamente, las consecuencias de la actual pandemia podrían ser aún más devastadoras.

Palabras claves: COVID-19, Tuberculosis, Epidemiología, Determinantes Sociales

ABSTRACT

Introduction: Poor living conditions promote the spread of communicable diseases; it has happened with Tuberculosis (TB) and it is happening with COVID-19. Due to its dynamic nature, this group of diseases must be studied in the context of the social determinants of health. **Aim:** To describe the epidemiological behavior of COVID-19 in response to the control strategies implemented by the Chilean Ministry of Health and its similarities with the socio-economic distribution of TB in the Metropolitan Region (RM) of Chile.

Methods: The 2018 Tuberculosis rates and average income of communes belonging to the MRI were described, as well as the incidence rates of COVID-19. A Pearson correlation analysis was applied between the rates of both diseases, to assess similarities in the epidemiological distribution patterns. **Results:** The RM records over 50% of the total national cases of COVID-19. After the implementation of selective quarantines, only 4 communes in the RM managed to control the outbreak (those with the highest incomes); in the rest, a clear increase in cases is observed. The communes with the highest increase in cases were the most disadvantaged, the ones that presented the highest TB rate during 2018, with a correlation coefficient of 0.6. **Conclusions:** Control policies cannot deepen health inequalities. If vulnerable groups, as well as the factors that determine their health, are not properly identified, the consequences of the current pandemic could be even more devastating.

Key words: COVID-19, Tuberculosis, Epidemiology, Social Determinants

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) fue una de las primeras enfermedades infecciosas descritas en la historia de la humanidad, asociada históricamente a la pobreza y rezago social(1) .

A nivel mundial, se estima que 10.0 millones de personas enfermaron de TB en 2018 y cada día más de 4000 personas mueren a causa de esta enfermedad. En Chile desde 2014 hay un aumento sostenido de la incidencia , alcanzando en 2018 los 14,9 x 100.000 hab.

Por otro lado, la OMS ha informado un total de 4.731.458 casos confirmados de COVID-19 y más de 316.000 fallecidos a nivel mundial (2).

Diversas estrategias de contención de brotes han sido implementadas para disminuir la transmisión viral, entre ellas el confinamiento domiciliario, distanciamiento social, uso de elementos de protección y el lavado de manos frecuente, sin embargo, éstas medidas no son tan fáciles de seguir para muchos grupos vulnerables que viven en comunidades muy densas y/o en viviendas precarias(3).

Al inicio del brote de COVID-19 en Chile se implementó una estrategia de cuarentena selectiva, la cual consiste en un confinamiento domiciliario diferenciado territorialmente, no homogéneo. En un principio esta estrategia se centró en comunas del sector Oriente de Santiago de Chile (altos ingresos económicos), lo que permitió el control de la transmisión en dicha zona, sin embargo, el virus continuó penetrando en las comunidades más vulnerables, en las cuales la estrategia no fue aplicada (4).

Las condiciones de vida, comorbilidades, nivel educacional deficiente y posición socioeconómica precaria, propician la propagación de enfermedades transmisibles (5,6), por lo que estas deben ser estudiadas en el contexto de los determinantes sociales de la salud(7,8).

El objetivo de este estudio es describir la relación entre los patrones epidemiológicos del COVID-19 y la TB en la Región Metropolitana de Chile (RM), desde la perspectiva de los determinantes de la salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis de carácter ecológico, para describir el comportamiento epidemiológico de la COVID-19 en respuesta a la estrategia de cuarentena selectiva implementada por el Ministerio de Salud chileno en la RM y sus similitudes con la distribución de la Tuberculosis.

Se distinguen en dos periodos en relación a las medidas de contención de la COVID-19: el primero, desde que se inicia el brote hasta la semana en que se implementa la cuarentena selectiva (Semanas 10^a a 13^a), y el segundo, que es durante la implementación de esta estrategia (Semanas 14^a a 16^a)

Se compararon las tasas de incidencia de COVID-19, de las comunas pertenecientes a los Servicios de Salud Metropolitano Central (SSMC), Norte (SSMN) y Sur (SSMS), además de aquellas incorporadas en la cuarentena selectiva; en total 21 comunas.

Con el objetivo de complementar el análisis se incorporó la variable de ingreso promedio mensual (en USD mensuales) por persona a nivel comunal, como un indicador del Nivel Socioeconómico, información obtenida del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (INE).

Se realizó una correlación lineal simple (correlación de Pearson) entre las tasa de incidencia de TB del año 2018 y la tasa de COVID-19 durante las semanas epidemiológicas 14, 15 y 16 en las comunas pertenecientes a los SSMS, SSMN y SSMS.

El número de casos de TB fue obtenido desde los registros de vigilancia del Programa de Control y Eliminación de Tuberculosis (PROCET); los casos de COVID-19 de los informes epidemiológicos del Ministerio de Salud de Chile ; y la población por comuna, del CENSO 2017. El análisis se realizó mediante el software STATA 13.

RESULTADOS

El brote de COVID-19 se inició en Chile en la semana epidemiológica n° 10 del año 2020. Hasta el día 19 de Mayo de 2020, la Región Metropolitana registraba 49.579 casos confirmados de COVID-19 (75,8% del total de casos nacionales).

Los primeros brotes de transmisión comunitaria, se dieron en la zona Oriente de Santiago. El Gobierno de Chile, decretó cuarentena selectiva para 7 Comunas de la Región Metropolitana durante la semana epidemiológica n° 13 (26 de marzo). Estas son: Lo Barnechea, Vitacura, Las Condes, Providencia, Ñuñoa, Santiago e Independencia. Los criterios para seleccionar aquellas comunas no fueron informados. No fue hasta el 30 de Marzo, que se liberaron los datos comunales mediante el “Primer Informe Epidemiológico de enfermedad por COVID-19 del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud”.

La *tabla 1*, muestra las tasas de incidencia acumulada por COVID-19 en 21 comunas de la RM, en dos periodos: antes y durante la cuarentena. También se incorpora el ingreso promedio por persona en cada comuna, con el fin de brindar una idea de las características socioeconómicas de cada comuna. Obsérvese que en el primer periodo, tres comunas que no fueron consideradas para la cuarentena selectiva (San Miguel, Huechuraba y San Joaquín) tenían tasas de incidencia de COVID-19 mayores a otras comunas en donde sí se aplicó la estrategia.

Por otro lado, se observa que las 4 comunas con mayor aumento de casos acumulados de COVID-19 entre ambos periodos (Pedro Aguirre Cerda, San Joaquín, Estación Central y Recoleta), exhiben un ingreso promedio de USD \$235 por persona, mientras que las únicas 4 comunas que consiguieron una disminución en el número de casos acumulados de COVID-19 después de las cuarentenas (Vitacura, Las Condes, Providencia y Lo Barnechea), tienen un ingreso promedio de USD \$1.191 por persona.

Tabla 1. Tasa de incidencia de casos de COVID-19 según comuna de residencia, e ingreso promedio/mes por persona, Región Metropolitana, 2020

Comuna	Incidencia Acumulada COVID-19 (x 100 mil)		Ingresos/mes promedio por persona (USD)
	Semanas 10, 11, 12 y 13	Semanas 14, 15, 16 (**)	
Vitacura *	85,8	22,7	\$1.346
Las Condes *	54,7	22,4	\$1.338
Providencia *	52,0	42,5	\$1.043
Lo Barnechea *	54,8	52,4	\$1.039
Santiago *	25,2	57,8	\$478
Huechuraba	15,1	32,9	\$433
Cerrillos	3,4	41,6	\$317
Ñuñoa *	26,8	51,2	\$316
Maipú	7,4	32,7	\$271
Recoleta	8,9	47,9	\$266
Quilicura	6,7	33,4	\$260
San Joaquín	12,6	61,8	\$255
San Miguel	18,8	63,9	\$246
Estación Central	7,7	39,2	\$245
Independencia *	10,6	64,1	\$235
Conchalí	10,1	38,1	\$210
San Bernardo	9,6	52,6	\$205
Lo Espejo	3,9	53,0	\$201
La Cisterna	10,0	42,8	\$198
El Bosque	10,5	52,3	\$191
Pedro Aguirre Cerda	6,5	63,1	\$173

Fuente: Décimo Informe Epidemiológico COVID-19, Dpto. de Epidemiología - Ministerio de Salud de Chile.

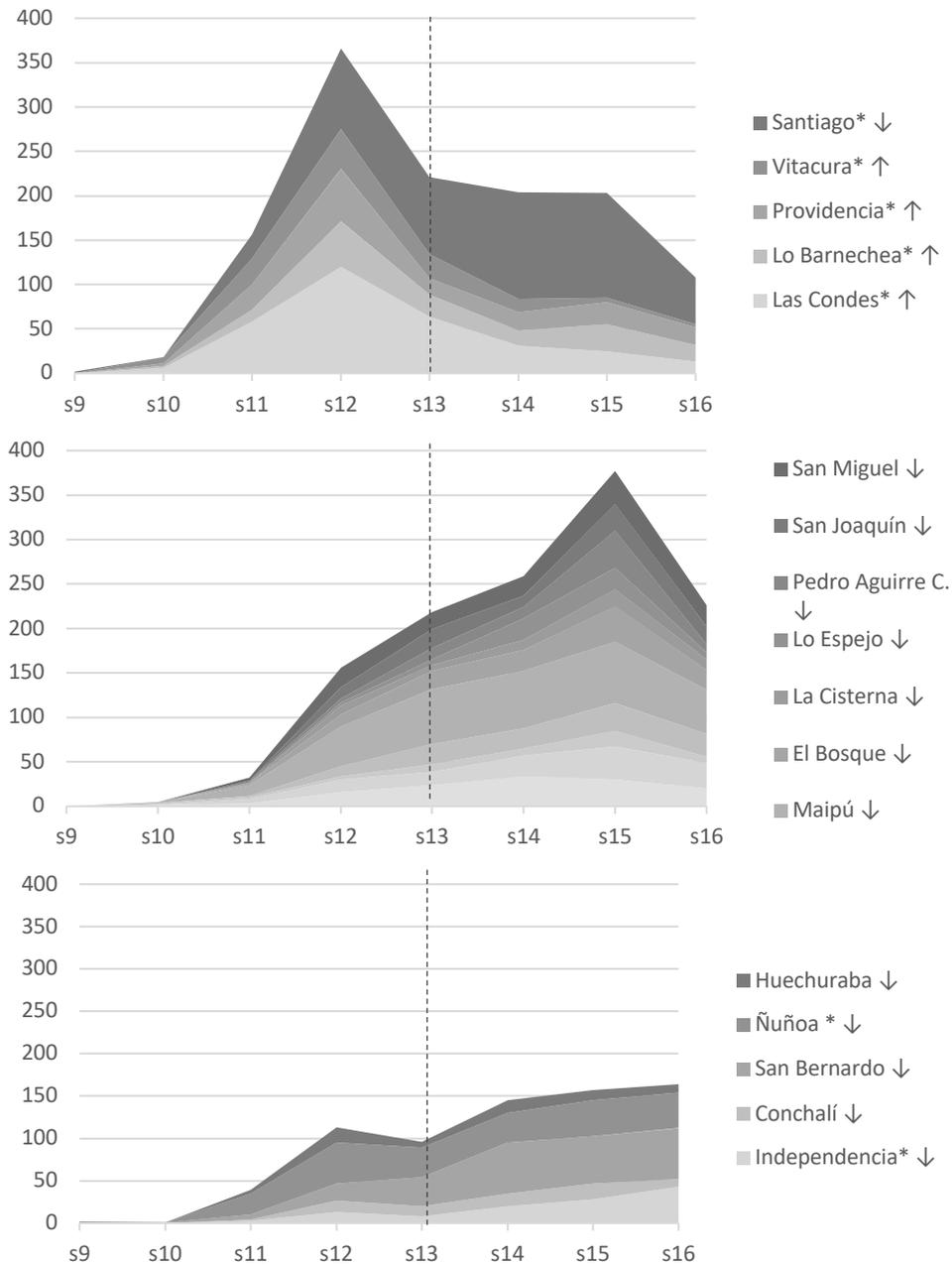
Las tasas aquí exhibidas corresponden al 29 de Marzo.

(*): Comunas en cuarentena

(**) Semanas cuarentena selectiva

Con la información disponible fue posible graficar la evolución del número de casos por comuna, antes y después del inicio de cuarentenas selectivas. De acuerdo a su comportamiento epidemiológico, las 21 comunas fueron agrupadas en tres patrones (*figura 1*).

Figura 1. Número de casos de COVID-19, antes y después del inicio de cuarentena selectiva, en comunas de altos y bajos ingresos de la región Metropolitana de Chile, 2020



Fuente: Creación propia basado en Informe Epidemiológico COVID-19, Dpto. de Epidemiología - Ministerio de Salud de Chile.

(*): Comunas en cuarentena selectiva (Semanas 14ª a 16ª)

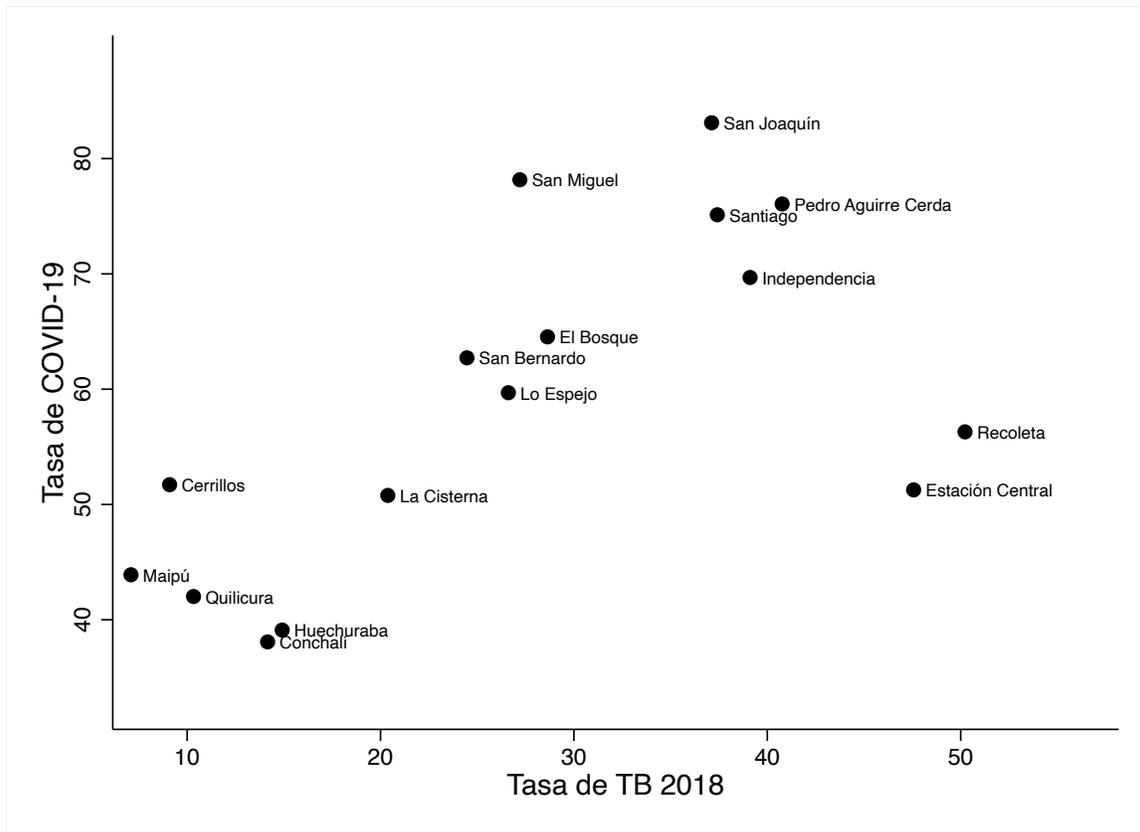
(↑): Vitacura, Providencia, Lo barenechea, Las Condes, comunas con ingresos altos, promedio mensual entre 1000 y 1500 USD por persona

(↓): Comunas con ingresos bajos, promedio mensual entre 100 y 500 USD por persona

En la figura 1 se observa que mientras las 4 comunas en cuarentena con mayores ingresos (Providencia, Lo Barnechea, Las Condes y Vitacura), lograron controlar el brote, las comunas de Ñuñoa, Independencia y Santiago no lo consiguieron. En el resto de las comunas, que no fueron consideradas en la estrategia de cuarentenas selectivas, se observa un claro aumento de casos. Las comunas con mayor aumento de casos de COVID-19 entre el primer y segundo periodo observado, fueron Pedro Aguirre Cerda, San Joaquín, Estación Central y Recoleta. Coincidentemente, las dos primeras fueron las comunas con tasas más altas de TB del SSMS durante el 2018 (40,8 y 37,1 x 100.000 hab., respectivamente), Estación Central fue la comuna con mayor tasa de TB del SSMC (47,6 x 100.000 hab.) y Recoleta, fue la comuna con mayor tasa de TB del SSMN (50,2 x 100.000 hab.)

Al realizar un análisis de correlación simple (*Figura 2*) entre las tasas de Tuberculosis de 2018 y la tasa de COVID-19 por comunas se observó un grado de correlación alta ($r=0,6063$). Las comunas de Recoleta y Estación Central, aparecen como las comunas que se correlacionan en menor medida con sus respectivas tasas de incidencia de COVID-19, sin embargo, esto podría atribuirse a que ambas tienen tasas de incidencia de TB considerablemente más altas que el resto de las comunas. En efecto, cuando se excluye a estas dos comunas del cálculo, el coeficiente de correlación resulta ser de: 0,8812.

Figura 2. Correlación entre la tasa de incidencia de Tuberculosis 2018 y la tasa de COVID-19, en comunas pertenecientes a los Servicios de Salud Norte, Central y Sur



Fuente: Creación propia de los autores.

Coefficiente de correlación = 0,6067

(*): La tasa de COVID-19 corresponde a la incidencia acumulada entre el 22 de Marzo y 18 de Abril de 2020 (últimas 4 semanas epidemiológicas)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo, dejan en evidencia que, las crisis sanitarias y humanitarias incrementan Las desigualdades sociales y visibilizan las falencias estructurales de los estados(9). Aquellos que pertenecen a un nivel socioeconómico alto, están más protegidos tanto por sus condiciones de vida, como por su capacidad de acceder servicios de salud, mientras que las poblaciones más vulnerables, carecen precisamente de aquello (10,11).

Las limitaciones y condiciones de vida, que deben enfrentar determinados grupos, como los adultos mayores o migrantes, los sitúa como grupos especialmente vulnerables (12–17). Por ello, resulta esencial evaluar el efecto que tuvo la implementación de la estrategia de cuarentenas selectivas. Como se afirmaba en una reciente editorial, una persona que no es considerada vulnerable en el comienzo de una pandemia puede volverse vulnerable de acuerdo a las políticas que se implementen (11).

Es probable que los determinantes sociales implicados históricamente en la propagación de enfermedades asociadas a la pobreza y rezago social, como lo es la TB, sean los mismos que actualmente se están asociando a la propagación de COVID-19(18,19).

A la luz de la evidencia, era ciertamente predecible que las mayores tasas de COVID-19 se concentrarían en comunas con mayor vulnerabilidad social, mayores índices de hacinamiento, y menores niveles educacionales y socioeconómicos.

Al hacer frente al COVID-19, a la Tuberculosis o cualquier otra enfermedad transmisible, los responsables de generar políticas de control, deberían asegurarse de no profundizar las desigualdades en salud. Si los grupos vulnerables, así como los factores que determinan su salud, no se identifican adecuadamente, las consecuencias de la actual pandemia podrían ser aún más devastadoras. La fortaleza de un sistema de salud es inseparable de los sistemas sociales más amplios que lo rodean(20). La protección de la salud se basa no solo en un sistema de salud que funcione bien con cobertura universal, sino también en la inclusión social, la justicia y la solidaridad. En ausencia de estos factores, las desigualdades se magnifican y persisten en el tiempo.

REFERENCIAS

1. Báguena Cervellera MJ. La tuberculosis en la historia. *Rev Acad Med Comunitat Valencia*. 2012;12:1–8.
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 104. World Health Organization [Internet]. 2020;(April):2633. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Ryan BJ, Coppola D, Canyon D V, Brickhouse M, Swienton R. COVID-19 Community Stabilization and Sustainability Framework: An Integration of the Maslow Hierarchy of Needs and Social Determinants of Health. *Disaster Med Public Health Prep* [Internet]. 2020;1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314954>
4. Ministerio de Salud. Informe Epidemiológico Enfermedad por COVID-19, 30 Marzo 2020. 2020; Available from: https://cdn.digital.gob.cl/public_files/Campañas/Coronavirus/Reportes/INFORME_EPI_COVID19_20200330.pdf
5. Chingonzoh R, Manesen MR, Madlavu MJ, Sopiseka N, Nokwe M, Emwerem M, et al. Risk factors for mortality among adults registered on the routine drug resistant tuberculosis reporting database in the Eastern Cape Province, South Africa, 2011 to 2013. *PLoS One*. 2018;13(8):1–15.
6. Gayoso R, Dalcolmo M, Braga JU, Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012. *Brazilian J Infect Dis*. 2018;22(4):305–10.
7. Semenza JC, Suk JE, Tsovala S. Social determinants of infectious diseases: a public health priority. 2010;15(27).
8. Braveman P. Accumulating knowledge on the social determinants of health and infectious disease. *Public Health Rep*. 2011;126(SUPPL. 3):28–30.
9. Crispi F, Cherla A, Vivaldi EA, Mossialos E. Rebuilding the broken health contract in Chile. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10233):1342. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30228-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30228-2)
10. Penman-Aguilar A, Talih M, Huang D, Moonesinghe R, Bouye K, Beckles G. Measurement of Health Disparities, Health Inequities, and Social Determinants of Health to Support the Advancement of Health Equity. *J Public Heal Manag Pr*. 2016;22(1):33–42.

11. Editorial The Lancet. Racism and discrimination in COVID- 19 responses. 2020;395(April):1194.
12. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D, Toms C, et al. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med.* 2016;14(1):48.
13. Bernales M, Cabieses B, McIntyre AM, Chepo M, Flaño J, Obach A. Determinantes sociales de la salud de niños migrantes internacionales en Chile: evidencia cualitativa. *Salud Publica Mex.* 2018;60(5, sep-oct):566.
14. Cabral JF, da Silva AMC, Mattos IE, Neves Á de Q, Luz LL, Ferreira DB, et al. Vulnerability and associated factors among older people using the family health strategy. *Cienc e Saude Coletiva.* 2019;24(9):3227–36.
15. Sarvimäki A, Stenbock-hult B. Abstract Background : Objective : Research design : Participants and research context : Ethical considerations : Findings : Discussion and conclusion : 2016;
16. Santelli JS, Bazaale JM, Gray RH, Olawore O, Serwadda D, Grabowski MK, et al. Migration and risk of HIV acquisition in Rakai, Uganda: a population-based cohort study. *Lancet HIV [Internet].* 2018;5(4):e181–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30009-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30009-2)
17. Hayward S, Harding RM, McShane H, Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000Research.* 2018;7(0):461.
18. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health.* 2011;101(4):654–62.
19. Tomás BA, Pell C, Cavanillas AB, Solvas JG, Pool R, Roura M. Tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature. *PLoS One.* 2013;8(12):1–12.
20. Organización Panamericana de la Salud. Determinantes sociales de la salud en la Región de las Américas. *Salud en las Américas [Internet].* 2011;1–9. Available from: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_t_es=determinantes-sociales-de-la-salud&lang=es

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1 Aspectos generales

La población de este estudio representa casi un 20% de la población nacional, y concentra el 25,9% de todos los casos notificados en el país durante los últimos 5 años (27).

Si bien el presente trabajo no logró establecer una asociación significativa entre el aumento de casos en personas extranjeras y la incidencia de TB, queda establecido que el grupo de mayor vulnerabilidad en los Servicios de Salud estudiados, es precisamente la población migrante.

Como se dijo anteriormente, la migración en sí no es un factor de riesgo, sino que son las condiciones y circunstancias que deben enfrentar en su estadía en la región, las que los ponen en riesgo de adquirir la enfermedad, y por tanto, de transmitir la enfermedad (62–64). Los motivos que han permitido el aumento de transmisión de enfermedad no debiesen recaer sobre aquellos que la padecen, sino sobre las condiciones que facilitaron la transmisibilidad (61).

También se observa que las características del proceso migratorio, están afectando consecuentemente, el perfil demográfico de los casos de TB. El predominio de casos, se encuentra en población masculina, y un perfil levemente más joven que el promedio nacional (27).

Al observar el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en el periodo estudiado, los resultados son, a lo menos, preocupantes. Los últimos cuatro años significaron un aumento en la mortalidad, en la incidencia de TB y la incidencia de TB/VIH.

Bajo este manto de cambios demográficos y epidemiológicos, se encuentra la falta de adaptación por parte de los sistemas sanitarios al nuevo escenario. Las campañas de prevención en población general que hoy existen y el nivel de capacitación que actualmente se imparte a los funcionarios de salud, son insuficientes para abordar el problema. Sin lo anterior, la estrategia de pesquisa pasiva resulta ineficiente, puesto que la población vulnerable no dimensiona el riesgo de enfermar, por lo tanto, no consulta oportunamente, prolongándose el contagio (99).

Ante este escenario, parece más razonable pensar en una estrategia de pesquisa activa, que permita detectar a tiempo los sujetos enfermos. Aquello supone otro gran desafío: llegar efectivamente a las poblaciones vulnerables. Otros países que han debido enfrentar este desafío, en un contexto de inmigración creciente como Chile, han implementado un sistema de agentes comunitarios en salud, que permiten la articulación entre el sistema sanitario y grupos y/o colectividades, de forma tal que el primer contacto de salud se realice precisamente en aquellos lugares donde se está propagando la enfermedad, además facilita la contención de la enfermedad (78,79).

A la luz de las cifras, se puede concluir que las actividades realizadas por el PROCET fueron altamente eficientes en décadas anteriores, pero en la actualidad, se ha visto desbordado ante un nuevo escenario más complejo, con recursos que hoy son limitados y con reducida capacidad de acción. El aumento en la morbi-mortalidad de la TB en la región, acompañado de un aumento en la población susceptible de enfermar, obliga a reorientar las estrategias: centrar los esfuerzos en un mejor control de los casos de TB importados, disminuir el retraso diagnóstico para evitar la aparición de casos secundarios, mejorar el tratamiento de la infección tuberculosa latente, ampliar DOTS de forma

prioritaria en pacientes con elevado riesgo de abandono, implementar vigilancia de las resistencias a los fármacos y el incremento de los recursos materiales y humanos empleados para tal fin.

7.2 TB en población chilena y extranjera

Al caracterizar los casos analizados, se observa que, la TB afecta principalmente a hombres cercanos a los 45 años, y a edades más tempranas en los casos extranjeros. La TB Pulmonar concentró la mayoría de los casos (75,1%), de estos un total de 65,4% fueron bacteriológicamente demostrados.

Las cifras de casos en personas privadas de libertad en el SSMC, están por sobre la proporción nacional (27). Esto se explica porque ahí se encuentra uno de los recintos penitenciarios más grandes del país y es sabido que dicha población tiene un riesgo de contagio, 18 veces mayor al de la población general (29).

Asimismo, la coinfección TB/VIH implica un riesgo de letalidad 3 veces mayor que la infección por TB cuando no existe una comorbilidad (43). Según el último reporte global de TB, el 13% de todos los casos de TB está coinfectado con VIH, lo que representaría sólo un 46% del número de casos esperados (10), poniendo en evidencia el subdiagnóstico de esta condición. En este estudio, la proporción de casos de coinfección TB/VIH fue de 12,1%, con tendencia al alza. Los datos hacen pensar que este porcentaje podría aumentar en un corto periodo de tiempo, dadas las cifras que muestran a Chile como el país que reportó el mayor aumento de casos de VIH (34%), en los últimos cinco años en América Latina (84).

También este estudio revela que desde el 2012, la tasa de incidencia de TB pasó de 16,5 a 25,3 x 100 mil hab. Estas cifras, no solo ratifican, sino que explican en gran medida, el alza en la tasa de incidencia nacional de TB (de 12,5 a 14,7 x 100 mil hab. entre el 2012 y 2017) (27). Del mismo modo, se ha observado un aumento de casos de personas no nacidas en Chile, las que provienen principalmente de Perú y Haití; ambos países con altas tasas de TB (116,4 y 184,4 x 100 mil hab respectivamente) (43). El porcentaje de casos extranjeros en los tres Servicios de Salud estudiados, aumentó en un 258%. Esta situación coincide con el aumento de la población migrante en el país, que según cifras oficiales habría aumentado en un 240% durante el mismo periodo (71,96).

La evidencia científica sugiere que la principal causa de la diferencia entre la Tasa de Incidencia de TB en casos autóctonos y extranjeros sería la reactivación de TB Latente(49). Se han descrito diferencias en cuanto al riesgo de exposición a patógenos, vulnerabilidad a infecciones, vacunación, susceptibilidad genética, deficiencias nutricionales, comorbilidades, estatus socioeconómico, creencias culturales acerca de la TB y barreras de acceso a la salud (61,64,69).

En cuanto a la terapia anti TB, los deficientes resultados y la creciente mortalidad pueden explicarse desde dos aristas: por un lado, las condiciones de vida, la precariedad de la vivienda, comorbilidades, abuso de drogas y desinformación de algunas personas, y por otro lado, la ejecución de métodos de pesquisa poco efectivos para el contexto, estudio de contacto insuficiente, diagnóstico tardío y una creciente resistencia farmacológica (10,100).

En ese sentido, una fortaleza del PROCET, radica en que sus acciones de diagnóstico y tratamiento son gratuitas, tanto para chilenos como para extranjeros (21), sin embargo, esta

característica pierde su sentido si las personas más vulnerables no acceden a los Servicios de Salud.

Por ello, la estrategia de pesquisa pasiva que mayoritariamente ocupan los Servicios de Salud en Chile, resulta inapropiada para el nuevo escenario. Por el contrario, un modelo basado en la pesquisa activa permitiría realizar diagnósticos oportunos, disminuyendo las posibilidades de contagio.

La implementación de agentes comunitarios en salud, trabajando coordinadamente entre las comunidades y los servicios de atención sanitaria, pareciera haber brindado mejores resultados a regiones con alta tasa de inmigrantes (78,79). Asimismo, se hace necesario incorporar organizaciones de la sociedad civil en la implementación de acciones de prevención y atención. Para ello, se recomienda: realizar un diagnóstico inicial de las comunidades; mayor eficiencia administrativa para mejorar el uso de sus recursos; ampliar las acciones de sensibilización hacia los gobiernos en la importancia de trabajar coordinadamente con la comunidad y formalizar los vínculos de colaboración con los mismos.

También se recomienda ampliar el estudio de contacto de los casos pulmonares bacilíferos en extranjeros, así como generar nuevas estrategias de prevención, considerando, por ejemplo, la terapia de TB latente en migrantes provenientes de países de alta incidencia y personas inmunosuprimidas.

7.3 Coinfección TB/VIH

La población de estudio en esta investigación, abarca el 38,0% de los casos de coinfección por TB/VIH notificados en todo el país durante los últimos 5 años (27)

Los resultados de este estudio muestran que el perfil socio-epidemiológico de las personas coinfectadas por TB/VIH ha cambiado en los últimos 14 años. Al 2018, la gran mayoría está compuesta por hombres menores de 40 años y casi la mitad de ellos pertenecen a población extranjera.

Las cifras de casos de coinfección en personas privadas de libertad, resultaron ser notoriamente más bajas que el porcentaje de casos de TB diagnosticados en población general (2,0% y 7,7% respectivamente), aun cuando las tasas de TB como las tasas de VIH suelen ser más altas en este grupo de personas (101–103). Esto podría deberse al eficiente control que ha realizado el PROCET, al insertar dentro de los recintos penales, unidades especializadas en la detección y control de la TB.

También, se ha observado un aumento de casos de coinfección en la población migrante. La proporción de casos de TB/VIH en extranjeros pasó de 13,8% en el 2013, a 45,0% en el 2018. Como ya se dijo, este grupo constituye un foco de interés epidemiológico debido a su situación de vulnerabilidad (61,64). Las situaciones que enfrentan, los exponen a una serie de factores de riesgo para ITS: violencia, abuso sexual, discriminación, deficiencias nutricionales, exposición a enfermedades infectocontagiosas, consumo de alcohol y drogas, barreras idiomáticas, aumento de relaciones sexuales sin protección, limitado o nulo acceso a servicios de salud (61,104).

En relación con el VIH, datos epidemiológicos muestran que la proporción de personas notificadas nacidas fuera del país ha pasado de un 2% a un 11,6% en los últimos 20 años, siendo el 85% de sexo masculino. El año 2017, el porcentaje de extranjeros notificados representó el 19% del total de casos (81).

Por otra parte, los factores sociales antes mencionados, sumados al temor de los grupos vulnerables a una posible estigmatización, serían motivos para que, personas en situación de vulnerabilidad eviten consultar, provocando un posible subdiagnóstico tanto de TB como de VIH (87,105). Según el reporte oficial del 2018, a nivel mundial, solo en el 13% de todos los casos de TB se confirmó la coinfección por VIH, lo que representaría sólo un 46% del número de casos esperados (105).

En Chile, la TB venía declinando progresivamente desde el siglo pasado, sin embargo, desde el 2014 a la fecha se ha descrito una etapa de reemergencia epidemiológica. Entre los grupos de vulnerabilidad con mayor aumento porcentual de casos, se encuentran los extranjeros, y en menor grado, las personas viviendo con VIH (34).

Según el último informe de situación de TB, la proporción de coinfección a nivel nacional, alcanzó el 9,6% de todos los casos de TB, aumentando en un 10%, respecto de lo que había ocurrido el año anterior (27), cifra que podría continuar en ascenso durante los próximos años. Dicha uposición está basada en tres fenómenos socio-epidemiológicos que afectan a la Región: a) Chile fue el país que reportó el mayor aumento de casos de VIH en los últimos cinco años en América Latina (80); en efecto, la Tasa de Incidencia de VIH en Chile aumentó casi en un 200% pasando de 17,5 x 100.000 en el 2010 a 37,5 x 100.000 en 2018 (81) b) Las tasas de incidencia de TB en el país han exhibido un sostenido aumento desde el 2012, en un retroceso sanitario nunca antes visto; el último informe de situación

cifra este indicador en 14,7 x 100.000, siendo la más alta de los últimos 15 años (27) c) Aumento de la población migrante en el país, que según cifras oficiales habría aumentado en un 240% entre el 2012 y 2016 (71,96).

Todo aquello, hace aún más preocupante los actuales resultados de la terapia anti-tuberculosis; en la cohorte de pacientes del 2017, se observa que el 24,1% abandonó la terapia y el 21,5% falleció. En efecto, la coinfección TB/VIH implica per sé, un riesgo de letalidad 3 veces mayor que la TB por sí misma (43), por lo tanto, se requiere de mejores métodos de pesquisa y estudio de contacto más eficientes (10,100), como por ejemplo, la implementación de agentes comunitarios en salud (79).

En términos de VIH, es urgente implementar la vigilancia de segunda generación como política pública, es decir, un sistema que vaya más allá del análisis de situación tradicional y permita analizar más a fondo aspectos sociales, económicos y culturales de la transmisión de la enfermedad. Asimismo, se debe fortalecer el testeo de base comunitaria, lo que permitiría no sólo acceder a las poblaciones más vulnerables, sino también, identificar estrategias preventivas efectivas y la rápida vinculación de las personas al sistema sanitario (106). Lo anterior, sería aún más efectivo si se pudiese implementar universalmente los test diagnósticos en el mismo lugar donde la persona se atiende (point of care testing). Esto permitiría además, detectar oportunamente las manifestaciones de TB en personas con VIH (26).

Los resultados de este estudio muestran un notable aumento de casos de coinfección por TB/VIH, lo que sumado a un aumento en las tasas de incidencia, tanto de TB como de VIH en el país, supone un escenario adverso que demanda urgentemente la implementación de nuevas estrategias de prevención y control, en todos los grupos de mayor vulnerabilidad.

7.4 Tuberculosis pediátrica

La población que este estudio representa un 17,8% de la población pediátrica nacional, y concentra el 30,6% de todos los casos notificados de TB Pediátrica en el país durante los últimos 5 años. Más aún, los casos registrados en los tres Servicios de Salud, dan cuenta del 43,4% del total de casos notificados durante el 2018 (27). Por ello, es posible afirmar que el comportamiento que tienen los casos en los Servicios Metropolitano Norte, Central y Sur, puede ser un buen predictor de lo que ocurre a nivel nacional.

La incidencia de TB infantil según edad, se presenta en forma bimodal, tal como la evidencia lo describe, así como con un alto porcentaje de casos de TB extrapulmonar, comparado con las formas de TB del adulto. Los menores infectados con TB/VIH se presentan de forma aislada durante el periodo.

Uno de los aspectos relevantes que arrojan los resultados es que, la tasa de incidencia de TB en menores de 15 años del 2010 al 2018 experimentó un preocupante aumento de 0,5 casos x 100.000 hab. a 4,9 casos x 100.000 hab. Este progresivo aumento, alcanza su máximo en el último año; el 20,6% de los casos ocurridos en 14 años de observación, corresponden al 2018, lo que evidencia la reemergencia epidemiológica de la TB.

Respecto a los casos en niños nacidos fuera de Chile, se observa que aquella característica está presente desde el inicio del periodo estudiado (20% de los casos aproximadamente), confirmando que la condición migrante ha sido un factor de alta vulnerabilidad que no es nueva en la región. Los casos extranjeros han ido aumentando, pero no lo han hecho a una proporción mayor que el aumento global de casos de TB pediátrica.

Un aspecto que debiese considerarse a la hora de analizar el aspecto anterior es que, estudios previos (107,108) sugieren que los niños nacidos en un país de baja incidencia, pero cuyos padres nacieron en países de mayor tasa de TB, podrían estar en mayor riesgo de TB. En efecto, los resultados de este estudio muestran que de los 33 casos notificados el 2018, 21 niños tienen nacionalidad chilena, pero 9 habían sido contacto de familiares extranjeros con TB.

Independiente de los antecedentes familiares o el país de origen, la incidencia de TB en los menores estará determinada por otros factores igualmente relevantes, como la densidad poblacional de la comunidad a la que pertenece, condiciones de la vivienda, así como condiciones nutricionales e inmunitarios, las que definitivamente influyen sobre el riesgo de enfermar que tiene la población pediátrica (109).

La situación epidemiológica evidenciada por el SSMS merece especial atención. Los 16 casos de TB pediátrica reportados por este Servicio de Salud durante el 2018, dan cuenta del 21,1% de los casos ocurridos el 2018 a nivel Nacional, doblando la cantidad de casos ocurridos en el el Servicio de Salud Central y Norte. 7 de esos 16 casos, correspondió a niños extranjeros (6 de nacionalidad haitiana y 1, peruana).

Al respecto, un aspecto relevante de abordar es que de acuerdo al último balance realizado por el Instituto Nacional de Estadísticas (INE) en conjunto con el Departamento de Extranjería, revela que solo dos comunas pertenecientes al SSMS, se encuentran dentro de las 30 comunas con mayor concentración de migrantes a nivel nacional: San Bernardo ocupando el puesto n°19 (15523 migrantes) y San Miguel n°22 (14115 migrantes) (110).

Si bien, la proporción de casos de TB en niños nacidos en el extranjero parece cada vez mayor, el 56% de los casos del SSMS del 2018 nacieron en Chile y, por lo tanto, es importante identificar determinantes distintos al país de nacimiento en estos grupos.

A diferencia de los otros Servicios de Salud estudiados, en el SSMS no hay una sola comuna con incidencia de TB particularmente alta, sino que se presenta como una zona entera de creciente incidencia. Entre ellas destacan las comunas de Pedro Aguirre Cerda, San Bernardo, San Joaquín con tasas cercanas a 10 x 100.000 hab.

Al respecto se debe hacer notar que el 60% de las comunas a las que brinda cobertura el SSMS, exhiben cifras por sobre el índice de pobreza de la Región Metropolitana (5,4%)(16), y en base a un indicador que contempla la dimensión de ingresos, educación y salud, el 70% de las comunas se definen como de “prioridad social alta o media alta” (111). De esta manera, la pobreza sigue siendo factor determinante para la aparición de la enfermedad, y su posterior transmisión. Las condiciones de vida, la precariedad de la vivienda, el hacinamiento, comorbilidades, abuso de drogas y el desconocimiento, convierten a las personas, en población altamente vulnerable (58,64), sean estas extranjeras o chilenas.

Respecto a los resultados de la terapia, se evidencia un alto grado de éxito, confirmando que los niños con TB suelen tener un excelente resultado clínico si se diagnostica de manera oportuna y se trata adecuadamente (112). Sin embargo, la evidencia también nos advierte que las dificultades diagnósticas de la TB infantil, el uso de drogas poco amigables para los niños, junto con la marcada inclinación a estrategias de prevención dirigidas a los adultos (113,114), podrían tener como resultado un subdiagnóstico de la patología o un pobre resultado del tratamiento (115).

Así, no solo existe un imperativo clínico para identificar, diagnosticar y tratar a los niños por una enfermedad que es curable, sino que al ignorar la TB infantil, los esfuerzos para controlar la epidemia de TB finalmente fracasarán, pues, como ya se ha dicho, los niños proporcionan el reservorio del cual se desarrollarán casos futuros (116).

En esa línea, una de las medidas de control que Chile ha adoptado, es la obligatoriedad de la vacuna BCG de acuerdo a las normas del Ministerio de Salud de Chile, sin embargo, ante el creciente movimiento antivacunas, parece pertinente reafirmar la eficacia y seguridad de la vacuna, ya que se ha demostrado que su aplicación reduce el riesgo de TB miliar y meníngea en niños (117), y su aplicación temprana, con amplia cobertura, reduciría sustancialmente la mortalidad por TB pediátrica (118).

Por otra parte, en general, los esfuerzos actuales de control de la TB parecen orientarse principalmente a la reducción de la transmisión mediante el tratamiento de adultos con baciloscopía positiva, mientras que se hace poco hincapié en reducir la vulnerabilidad de las comunidades. Por ello, a nivel programático, es importante que los encargados de formular políticas y los trabajadores de salud pública diseñen servicios y asignen recursos, considerando la población pediátrica (30).

En suma a lo anterior, el manejo adecuado y oportuno de los contactos, es crítico para la prevención de TB, y para lograr aquello, el paso de un modelo pasivo de pesquisa a uno activo, considerando las peculiaridades de la población vulnerable, resulta fundamental.

7.5 Tuberculosis y COVID-19

El inicio de la epidemia de COVID-19 en Chile deja de manifiesto las profundas desigualdades sociales presentes en el país. Los resultados de este trabajo, dejan en evidencia que, a pesar de que el concepto de vulnerabilidad es dinámico, las crisis sanitarias y humanitarias incrementan estas desigualdades sociales y visibilizan las falencias estructurales de los estados (119).

Los determinantes sociales de la salud, persistentemente están presentes a la hora de comprender el comportamiento de la enfermedad y los grupos de mayor riesgo.

Aunque los primeros casos de COVID-19 en Chile se hayan presentado en las áreas más favorecidas, el virus termina asentándose en los barrios más vulnerables. Y en ese contexto, resulta esencial evaluar el efecto que tuvo la implementación de la estrategia de cuarentenas selectivas. Como se afirmaba en una reciente editorial de la revista Lancet, una persona que no es considerada vulnerable en el comienzo de una pandemia puede volverse vulnerable de acuerdo a las políticas que se implementen (120).

Es probable que los determinantes sociales implicados históricamente en la propagación de enfermedades asociadas a la pobreza y rezago social, como lo es la TB, sean los mismos que actualmente se están asociando a la propagación de COVID-19 (45,46).

A la luz de la evidencia, era ciertamente predecible que las mayores tasas de COVID-19 se concentrarían en comunas con mayor vulnerabilidad social, mayores índices de hacinamiento, y menores niveles educacionales y socioeconómicos.

Al hacer frente al COVID-19, a la TB o cualquier otra enfermedad trasmisible, los responsables de generar políticas de control, deberían asegurarse de no profundizar las desigualdades en salud. Si los grupos vulnerables, así como los factores que determinan su

salud, no se identifican adecuadamente, las consecuencias de la actual pandemia podrían ser aún más devastadoras.

La fortaleza de un sistema de salud es inseparable de los sistemas sociales más amplios que lo rodean (121). La protección de la salud se basa no solo en un sistema de salud que funcione bien con cobertura universal, sino también en la inclusión social, la justicia y la solidaridad. En ausencia de estos factores, las desigualdades se magnifican y persisten en el tiempo.

8. LIMITACIONES

8. LIMITACIONES

En el desarrollo de este estudio, se encontraron algunas dificultades, que dicen relación mayormente con lo operacional.

En primer término, la legislación chilena respecto al uso de datos sin consentimiento informado, es un tema altamente complejo y debe demostrarse cuáles son las circunstancias que justifican el no contar con dicho documento, así como las medidas que se han de adoptar para salvaguardar la privacidad de los datos. Desde el punto de vista procedimental, este asunto fue tratado en extenso en el apartado de Consideraciones Éticas, dentro de la Metodología. Conseguir la aprobación de cada uno de los encargados del Programa de Control de la Tuberculosis de los Servicios de Salud correspondiente, y luego el informe favorable de un Comité Ético Científico acreditado, requirió un largo proceso de coordinación, reuniones y preparación de documentación ad hoc.

Aún así, la información obtenida proviene principalmente del PROCET de cada Servicio de Salud, por lo que no fue posible, refrendar, por ejemplo, la información de pacientes con VIH/SIDA, con los datos del Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS. Esto refleja una falencia importantísima en el sistema de integración de información. Si bien, Chile es un país que en general lleva registros adecuados de acuerdo a los lineamientos de gestión sanitaria internacional, respecto a la vigilancia de enfermedades transmisibles, adolece de este aspecto.

En un segundo nivel de limitaciones, se observa disparidad en la forma que se llevan los registros entre los distintos Servicios. Si bien existe un formulario único de notificación y

todos deben reportar al nivel central, la forma en que se recolecta la información diariamente, así como el nivel de detalle, depende directamente del personal disponible en el Servicio de Salud, y sus capacidades de organización. Así, mientras en un Servicio de Salud, mantenían una planilla excel estandarizada para todos los años, otro Servicio podía tener información almacenada en formatos diferentes.

Tal es el caso, que el investigador en conjunto con la Encargada del PROCET del SSMN, decidieron excluir los datos de dicho Servicio entre los años 2005 y 2011, puesto que no se tenía certeza respecto a la validez de la información.

Un último nivel de limitaciones, tiene que ver con la calidad y exhaustividad de los registros propiamente tal. Particularmente, se observaron algunos datos faltantes relacionados a los resultados de la terapia. Por ese motivo, en los resultados de este trabajo, se menciona el número de casos que fueron considerados, para el análisis de esta variable.

Por otro lado, el haber podido analizar la situación y evolución epidemiológica de algunas de las comunas con mayor incidencia de TB en Chile, constituye una importante fortaleza.

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

El análisis de los resultados en su conjunto y analizados por separado para cada objetivo, permite concluir los siguientes aspectos:

1. Aunque la implementación del PROCET ha generado exitosos resultados en la prevención y control de la Tuberculosis en Chile, no ha sabido responder a los cambios sanitarios asociados a la emergencia de nuevos grupos vulnerables en los últimos años.
2. Dado el alto porcentaje de representación nacional que posee la muestra considerada para este estudio, es posible plantear que lo que ocurre en los Servicios de Salud Metropolitano Norte, Central y Sur, son un buen predictor del comportamiento epidemiológico del país.
3. La TB en los Servicios de Salud estudiados, exhibe un preocupante aumento que inicia el 2012, con un marcado aumento, en los últimos 2 años. Esto es concordante con el aumento de TB que se observa a nivel nacional, desde 2014.
4. La población migrante constituye el grupo de mayor vulnerabilidad en la región. Esto no se debe a la condición de migrante per sé, sino a las condiciones de salud y vida deficitarias a las que están expuestos. Las personas provenientes de Perú y Haití presentaron mayor riesgo de desarrollar TB.

5. La migración de personas provenientes de países de alta incidencia de TB, supone un desafío para los programas de TB, los cuales deben implementar estrategias adecuadas a este cambio demográfico.
6. El no detectar a tiempo, el inicio de la enfermedad en poblaciones vulnerables, como niños, personas viviendo con VIH y migrantes, puede generar un impacto altamente negativo en el control de la TB.
7. La coinfección TB/VIH ha experimentado un notable incremento de casos y es esperable que siga aumentando, debido a la creciente tasa de VIH/SIDA no solo en la región sino, en el país entero.
8. La tasa de TB pediátrica ha ido creciendo irregularmente desde el 2010 en adelante, sin embargo, las cifras observadas en 2018, dan cuenta de un retroceso sanitario importante en esta materia; ellos son el fiel reflejo del aumento en la transmisión reciente de enfermedad, lo que debiese encender las alertas de las autoridades.
9. Las actuales estrategias de eliminación serán ineficaces si no se establecen políticas públicas adecuadas al nuevo perfil demográfico, orientadas a pesquisar activamente los casos nuevos y hacer más eficiente el estudio de contacto.

10. Es necesario fortalecer el desarrollo de investigación en TB, así como en sus formas de abordaje, convirtiendo esta herramienta como un pilar fundamental en la estrategia para poner fin a la Tuberculosis.

11. La actual crisis sanitaria y humanitaria generada por el virus SARS-Cov-2 en el mundo, y en particular en Chile, nos muestra que las desigualdades sociales relacionadas al acceso a Sistemas de Salud dignos, solidarios y que lleguen a las poblaciones más vulnerables, se acentúan en los países en donde los problemas son estructurales; un buen ejemplo de ello es Chile.

10. RECOMENDACIONES

10. RECOMENDACIONES

Considerando los resultados aquí expuestos y las conclusiones emanadas del estudio, se proponen las siguientes recomendaciones:

1. Con urgencia se necesita una actualización de las estrategias empleadas por el PROCET, en orden de adaptarse a los cambios sanitarios ocurridos en los últimos años, así como el aumento de grupos vulnerables.
2. Entre las medidas a implementar, se necesita pasar del actual modelo de pesquisa pasiva a uno de búsqueda activa de casos, así como llevar a cabo estudios de contacto más eficientes y focalizados en el verdadero circuito de interacción social, más allá del núcleo familiar.
3. El fenómeno migratorio obliga a redoblar esfuerzos para que las prestaciones de salud, tanto de prevención como de tratamiento, lleguen efectivamente a dicha población. En ese sentido, medidas como la implementación de agentes comunitarios de salud que actúen sincronizadamente con los Servicios de Salud, podrían contribuir a realizar este nexo.
4. Si ha de implementarse un sistema similar al de los agentes comunitarios en salud, se recomienda que estos no sólo intervengan en términos de traducción lingüística y/o mediación intercultural sino que también, sean debidamente entrenados, para

detectar casos sospechosos y educar a la población con menor acceso a la oferta sanitaria.

5. Dado que el perfil sociodemográfico ha ido cambiando en las últimas décadas, se hace necesario reforzar las estrategias preventivas para la población general, así como la capacitación del personal de salud, en relación a los síntomas, fisiopatología y riesgos de la TB
6. Se recomienda fortalecer el sistema de registros de cada Servicio de Salud, así como la integración de los sistemas, de manera tal, que estos operen en función de las personas y no de las patologías por separado.
7. Actualmente, Chile está atravesando un momento histórico, en que puede modificar o redactar una nueva constitución que defina las bases fundamentales de la sociedad y en ese contexto nacional, se recomienda asegurar, como un derecho constitucional, el acceso oportuno, universal y gratuito a un Sistema de Salud de calidad.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez J, Mendonça S. Prehistoric Tuberculosis in America: Adding Comments to a Literature Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(SUPPL. 1):151–9.
2. Báguena M. La tuberculosis en la historia. *Rev Acad Med Comunitat Valencia*. 2012;12:1–8.
3. Farga V. La conquista de la tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2004;20(2):101–8.
4. World Health Organization. Forty fourth World Health Assembly. Tuberculosis Control Programme. 1991. [Internet]. Geneva: WHO c1991 [cited 2020 May 28] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/173858>
5. Stop TB Partnership. Global Plan to End TB:2018-2022. 2018;2018–22. [Internet]. Geneva: WHO c2019 [cited 2020 May 28] Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR_2018-2022_Digital.pdf
6. Poinsignon Y, Marjanovic Z, Bordon P, Georges C, Farge D. Tuberculosis and poverty. *Rev Med Interne*. 1998;19(9):649–57.
7. World Health Organization. Global Plan to End TB:2011-2015. [Internet]. Geneva: WHO c2010 [cited 2020 May 28] Available from: <https://www.who.int/tb/publications/tb-global-plan/en/>
8. Organización Panamericana de la Salud. Informe final sobre los objetivos de Desarrollo del Milenio relacionados con salud en la Región de las Américas. [Internet]. Washington: OPS c2017 [cited 2020 May 28] Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34114>
9. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Review Article Risk Factors for Tuberculosis. *Risk Factors Tuberc*. 2013;2013:8.
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. [Internet]. Geneva: WHO c2018 [cited 2020 May 28] Available from: <http://apps.who.int/iris>.
11. Caminero Luna JA. La vieja batalla entre la especie humana y el bacilo de Koch. ¿Es posible soñar con erradicar la tuberculosis? *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(SUPPL. 2):163–80.
12. José A. Caminero. Tuberculosis guide for specialist physicians. [Internet] Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 2003. 386 p. Available from: https://theunion.org/what-we-do/publications/technical/body/PUB_TuberculosisGuideForSpecialistPhysicians_Part1_ENG.pdf
13. Caminero J, Caylà J, García J et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol* 2017; 53(9):501-509
14. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Recomendaciones SEPAR . *Arch Bronconeumol*. 2002; 38(9): 441–52.

15. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-15):1–47.
16. Calvo J, Bernal M. Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. 4(1):487–97.
17. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *OFFARM.* 2002;21:102-10.
18. Society AT. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(3):725–35.
19. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Enfermedad de tuberculosis (TB). [Internet] Washington: CDC; 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/sintomastuberculosis/index.html>
20. Center of Disease Control. A New Tool to Diagnose Tuberculosis : The Xpert MTB / RIF Assay. [Internet] Washington: CDC; 2013. Available from: <https://npin.cdc.gov/publication/new-tool-diagnose-tuberculosis-xpert-mtbrif-assay>
21. Ministerio de Salud de Chile. Programa nacional para el control y la eliminación de la tuberculosis. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis. 2014;1–58.
22. Nelson K, Masters C. *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*, Second Edition. *American Journal of Epidemiology* 2008. 167(8):1014–1015
23. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis, 3ra edición. *Rev Med Chil.* 2011;139(5):681–2.
24. Saktiawati A, Subronto Y, Stienstra Y, Sumardi, Supit F, Van Der Werf T. Sensitivity and specificity of routine diagnostic work-up for tuberculosis in lung clinics in Yogyakarta, Indonesia: A cohort study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1–11.
25. Maher D, Malgorzata G, Coninx R, Crofton J, Commaruga C. Guidelines for the Control of Tuberculosis in Prisons. [Internet]. Geneva: International Committee of the Red Cross, WHO c1998 [cited 2020 May 28] Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64622/WHO_TB_98.250.pdf?sequence=1
26. Herrera T, Torres Z, Arias F, Pickett V. Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. [Internet] Santiago: MINSAL. c2015 [cited 2020 May 28] Available from: <https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/programas-enfermedades-transmisibles/informacion-al-profesional-tuberculosis/>
27. Ministerio de Salud de Chile. Informe de situación epidemiológica y operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2017. [Internet] Santiago: MINSAL. c2018 [cited 2020 May 28] Available from: <https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/programas-enfermedades-transmisibles/informacion-al-profesional-tuberculosis/>

28. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2009. 2010; [Internet]. Geneva: WHO c2010 [cited 2020 May 28] Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44425/9789241564069_eng.pdf?sequence=1
29. Aguilera X. Tuberculosis En Personas Privadas De Libertad : El Efecto reservorio de las prisiones para la tuberculosis en Chile. 2016; [Internet] Santiago: c2016 [cited 2020 May 28] Available from <http://bibliodigital.saludpublica.uchile.cl:8080/dspace/handle/123456789/538>
30. Farga V, Herrera T. La tuberculosis en Chile : situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017. *Rev Chil Enferm Respir* 2017. 2017;(33):320–4.
31. Herrera T. La situación de la tuberculosis en Chile y los actuales desafíos: Visita de la OPS al programa de control de la tuberculosis de Chile. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2013 Mar;29(1):46–9.
32. Peña C, Farga V. Avanzando en la lucha contra la tuberculosis en Chile. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2013;29(4):219–27.
33. Peña C, Farga V. El difícil camino del control Sanitario de la tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2012;28(4):311–8.
34. Fica A, Herrera T, Aguilera X. El deterioro de la tuberculosis en Chile. *Rev Med Chil*. 2019;147(8):1042–52.
35. Dye C, Maher D, Weil D, Espinal M, Ravigliione M. Targets for global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):460–2.
36. Ministerio de Salud. Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria. Santiago: MINSAL. c2004 [cited 2020 May 28] Available from: <http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/DECRETO158editado.pdf>
37. Zúñiga G M. La eliminación de la tuberculosis como problema de Salud Pública. Situación de Chile en el año 2008. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2009;25(2):117–26.
38. Herrera M. T, Farga C. V. Historia del Programa de control de la tuberculosis de Chile. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2015;31(4):227–31.
39. Organización Mundial de la Salud. La Estrategia Fin De La Tuberculosis. 2015 [Internet]. Geneva: WHO c2015 [cited 2020 May 28] Available from: https://www.who.int/tb/Spanish_EndTBStrategy.pdf
40. UN. General Assembly (73rd sess. : 2018-2019). Political declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the Fight Against Tuberculosis. 2018; New York: UN c2018 [cited 2020 May 28] Available from: <https://digitallibrary.un.org/record/1649568?ln=es>
41. Muñoz del Carpio-Toia A, Sánchez H, Vergès de López C, Sotomayor MA, López Dávila L, Sorokin P. Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. *Pers y Bioética*. 2018;22(2):331–57.

42. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, De Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: An action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928–52.
43. Organización Panamericana de la Salud. Situación de control de la tuberculosis en las Américas. 2018; Washington: WHO c2018 [cited 2020 May 28] Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
44. Victorino Farga C. Nuevos desafíos en tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2011;27(2):161–8.
45. Pan American Health Organization. Tuberculosis in the americas: Regional report 2015, Epidemiology, Control and Financing. 2016; Washington: WHO c2018 [cited 2020 May 28] Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-cha-regional-report-americas-tb.pdf>
46. World Health Organization (WHO). Equity, social determinants and public health programmes. 2010; [Internet]. Geneva: WHO c2010 [cited 2020 May 28] Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44289/9789241563970_eng.pdf?sequence=1
47. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011;101(4):654–62.
48. Tomás BA, Pell C, Cavanillas AB, Solvas JG, Pool R, Roura M. Tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature. *PLoS One*. 2013;8(12):1–12.
49. Noeske J, Ndi N, Mbondi S. Controlling tuberculosis in prisons against confinement conditions: A lost case? Experience from Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(2):223–7.
50. Dara M, Acosta CD, Melchers NVSV, Al-Darraji HAA, Chorgoliani D, Reyes H, et al. Tuberculosis control in prisons: Current situation and research gaps. *Int J Infect Dis* 2015;32:111–7.
51. Abubakar I, Cohen T, Jackson C, Rangaka M, Menzies NA, Hill AN, et al. State of the art. The impact of migration on tuberculosis in the United States. 2018;22(March):1392–403.
52. Zuber P, McKenna M, Binkin N, Onorato I, Castro K. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA*. 1997;278(4):23–30.
53. Ospina JE, Orcau Á, Millet JP, Ros M, Gil S, Caylà JA. Epidemiology of tuberculosis in immigrants in a large city with large-scale immigration (1991-2013). *PLoS One*. 2016;11(10):1–14.
54. Hollo V, Kotila SM, Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. The effect of migration within the European Union/European Economic Area on the distribution of

- tuberculosis, 2007 to 2013. *Eurosurveillance*. 2016;21(12).
55. Dhavan P, Dias HM, Creswell J, Weil D. STATE OF THE ART SERIES An overview of tuberculosis and migration. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(6):610–23.
 56. Sandgren A, Schepisi MS, Sotgiu G, Huitric E, Migliori GB, Manissero D, et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: A systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1159–71.
 57. Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. Migration-related tuberculosis: Epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Eurosurveillance*. 2016;21(12):1–10.
 58. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D, Toms C, et al. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med*. 2016;14(1):48.
 59. Pareek M, Watson JP, Ormerod LP, Kon OM, Woltmann G, White PJ, et al. Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: A multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(6):435–44.
 60. Pareek M, Abubakar I, White PJ, Garnette GP, Lalvani A. Tuberculosis screening of migrants to low-burden nations: Insights from evaluation of UK practice. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1175–82.
 61. Cabieses B, Gálvez P, Ajraz N. Migración internacional y salud: el aporte de las teorías sociales migratorias a las decisiones en salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(2):285.
 62. Zhang L, Jahn HJ, Kraemer A, Chow EPF, Wilson DP. High HIV Prevalence and Risk of Infection Among Rural-to-Urban Migrants in Various Migration Stages in China. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):136–47.
 63. Santelli JS, Bazaale JM, Gray RH, Olawore O, Serwadda D, Grabowski MK, et al. Migration and risk of HIV acquisition in Rakai, Uganda: a population-based cohort study. *Lancet HIV* 2018;5(4):e181–9.
 64. Hayward S, Harding RM, McShane H, Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000Research*. 2018;7(0):461.
 65. Durieux-Paillard S. Differences in language, religious beliefs and culture: the need for culturally responsive health services. *Migration and health in the European Union*. 2011. New York: c2011 European Observatory on Health Systems and Policies Series [cited 2020 May 28] Available from: Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/161560/e96458.pdf
 66. Valdés E, Ferrer A, Ferrer N. La tuberculosis, otra vez un problema de salud Tuberculosis a health problem again. *Rev Cuba med gen integr*. 1999;15(3):318–27.
 67. Lillebaek T, Andersen A, Bauer J, Dirksen A, Glismann S, De Haas P, et al. Risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J Clin Microbiol*. 2001;39(3):855–61.

68. Caminero JA. Inmigración y Tuberculosis. *Enf Emerg* 2001;3(2):70-76
69. Bernales M, Cabieses B, McIntyre AM, Chepo M, Flaño J, Obach A. Determinantes sociales de la salud de niños migrantes internacionales en Chile: evidencia cualitativa. *Salud Publica Mex.* 2018;60(5, sep-oct):566.
70. Instituto Nacional de Estadísticas. Características de la inmigración internacional en Chile, Censo 2017. [Internet] Santiago: INE. c2018 [cited 2020 May 28] Available from: <http://www.censo2017.cl/descargas/inmigracion/181123-documento-migracion.pdf>
71. Departamento de Extranjería y Migración. Estadísticas Migratorias 2015. Anuario Estadístico. [Internet] Santiago: INE. c2017 [cited 2020 May 28] Available from: <https://www.extranjeria.gob.cl/media/2019/04/AnuarioEstadisticoNacionalDEM2015.pdf>
72. DeRiemer K, Chin DP, Schechter GF, Reingold AL. Tuberculosis among immigrants and refugees. *Arch Intern Med.* 1998;158(7):753–60.
73. Peña C, Caamaño R, Mesa M, Urzúa R, Pinochet M, Miranda C. Aporte de los inmigrantes a la tuberculosis en un Servicio de Salud de Chile. *Rev chil enferm respir.* 2016;32(1).
74. Ingleby D, Chimienti M, Hatziprokopiou P, Ormond M, de Freitas C, The Role of Health in Integration. *Social Integration Mobility Education Housing and Health.* 2005 [Internet]. Lisboa: Centro de estudios geográficos UL. Available from: <http://www.ceg.ul.pt/migrare/publ/Cluster%20B5.pdf>
75. Caylà JA, Caminero JA, Ancochea J. Tuberculosis y solidaridad. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(12):657–9.
76. Sanz-Peláez Ó, Caminero-Luna JA, Pérez-Arellano JL. Tuberculosis and immigration in Spain. Evidences and controversies. *Med Clin (Barc).* 2006;126(7):259–69.
77. González-Martín J, Garca-Garca JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(5).
78. Orcau i Palau À, Arcas i Ferré M, Caylà i Buqueras J a., García de Olalla i Rizo P. La tuberculosi a Barcelona. Informe 2014. 2015;65.
79. Ospina JE, Orcau À, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health.* 2012;12(1):158.
80. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Ending Aids Progress Towards the 90-90-90 Targets. *Glob Aids Updat.* 2017; UN c2018 [cited 2020 May 28] Available from: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017
81. Instituto de Salud Pública. Boletín de Vigilancia de laboratorio. Resultados

- confirmación de infección por VIH en Chile, 2010 - 2015. 2016;6(11):1–13. Santiago: ISP c2016 [cited 2020 May 28] Available from: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinVIH-15112017A.pdf>
82. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017871.
 83. European Union. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe : The Russian Federation. 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>
 84. Joint United Nations, Programme on HIV/AIDS. UNAIDS data 2018. UN c2018 [cited 2020 May 28] Available from: <http://www.unaids.org/es>
 85. Omar T, Martinson NA, Bangsberg DR, Murdoch DM, Osih R, Venter WDF, et al. Causes of Death on Antiretroviral Therapy: A Post-Mortem Study from South Africa. *PLoS One.* 2012;7(10):e47542.
 86. Unaid. Fact sheet - Worl Aids day 2018. UN c2018 [cited 2020 May 28] Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
 87. Navarro G, Ambrosioni J, Tural C, Esteve A, Reyes-Urueña JM, García de Olalla P, et al. Estimating the HIV undiagnosed population in Catalonia, Spain: descriptive and comparative data analysis to identify differences in MSM stratified by migrant and Spanish-born population. *BMJ Open.* 2018;8(2):e018533.
 88. Hernando V, Álvarez D, Alejos B et al. HIV Infection in Migrant Populations in the European Union and European Economic Area in 2007–2012. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(2):204–11.
 89. Tavares AM, Fronteira I, Couto I, Machado D, Viveiros M, Abecasis AB, et al. HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality. *PLoS One.* 2017;12(9):1-16
 90. Fundación Instituto de la Mujer. Ciudadanía y protección de los derechos humanos de la población inmigrante en Chile. 2011; [Internet] Santiago: FIM. c2011 [cited 2020 May 28] Available from: https://www2.ohchr.org/english/bodies/cmw/docs/ngos/FundacionInstitutoMujer_Chile15.pdf
 91. Cortez A, Loredó P, Donoso C. Diagnóstico de riesgo y vulnerabilidad frente al VIH/SIDA en jóvenes inmigrantes peruanos. Santiago: Colectivo sin Fronteras; 2007.
 92. Belmar J. Contextos laborales, perfil epidemiológico y aspectos socioculturales relacionados con la salud sexual de las mujeres trabajadoras sexuales en la región. [Internet] Santiago: c2019 [cited 2020 May 28] Available from Available from: <https://www.tdx.cat/handle/10803/666606>
 93. Organización Panamericana de la Salud. Informe VII Reunión Regional de países de

- baja incidencia de tuberculosis de las Américas. Washington: WHO c2015 [cited 2020 May 28] Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=informes-tecnicos-5916&alias=44284-vii-reunion-regional-paises-baja-prevalencia-tb-americas-2016-284&Itemid=270&lang=es
94. Kamper-Jorgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, Kamper-Jorgensen M, Bygbjerg IC, Andersen PH, et al. Migrant tuberculosis: the extent of transmission in a low burden country. *BMC Infect Dis.* 2012;12:60.
 95. Van der Werf MJ, Zellweger JP. Impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in the EU/EEA. *Eurosurveillance.* 2016;21(12):8–11.
 96. Departamento de Extranjería y Migración del Ministerio del Interior y Seguridad Pública. Migración en Chile 2005 - 2014. 2014. Santiago: INE. c2014 [cited 2020 May 28] Available from: <https://www.extranjeria.gob.cl/media/2019/04/Anuario.pdf>
 97. Graham SM, Sismanidis C, Menzies HJ, Marais BJ, Anne K. Importance of tuberculosis control to address child survival. *Lancet.* 2017;383(9928):1605–7.
 98. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric Tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2019;21(1):4–11.
 99. Jeffries C, Lobue P, Chorba T, Metchock B, Kashef I. Role of the Health Department in Tuberculosis Prevention and Control—Legal and Public Health Considerations. *Microbiol Spectr.* 2017;5(2).
 100. Viana PV de S, Redner P, Ramos JP. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogaresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2018;34(5):1-11.
 101. Dianatinasab M, Joulaei H, Ghorbani M, Zarei N, Rezaeian S, Fararouei M, et al. Prevalence of tuberculosis in HIV-positive prisoners: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Rev.* 2018;20(2):114–24.
 102. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el control de libertad de América en poblaciones privadas de la tuberculosis Latina y el Caribe. Washington: WHO c2008 [cited 2020 May 28] Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-control-tuberculosis-poblaciones-privadas-libertad-america-latina-caribe-2008>
 103. Molaeipoor L, Poorolajal J, Mohraz M, Esmailnasab N. Predictors of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Co-infection: A Case-Control Study. *Epidemiol Health.* 2014;36:1-6
 104. Caro-Murillo AM, Castilla Catalán J, del Amo Valero J. Estimaciones sobre la inmigración y el VIH en España. *Gac Sanit.* 2010;24(6):502–3.
 105. Rocha-Jiménez T, Morales-Miranda S, Fernández-Casanueva C, Brouwer KC, Goldenberg SM. Stigma and unmet sexual and reproductive health needs among international migrant sex workers at the Mexico–Guatemala border. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(1):37–43.

106. Stuardo V. La prevención olvidada: reemergencia del vih en Chile. *Rev Chil Infectol.* 2017;34(4):419–20.
107. Winston CA, Menzies HJ. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. *Pediatrics.* 2012;130(6):2008–10.
108. Pang J, Teeter LD, Katz DJ, Davidow AL, Miranda W, Wall K, et al. Epidemiology of Tuberculosis in Young Children in the United States. *Pediatrics.* 2016;133(3):494–504.
109. Seddon JA, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: A global perspective. *Infect Drug Resist.* 2014;7(June):153–65.
110. Departamento de Extranjería y Migración. Estadísticas Migratorias 2019. Santiago: DEM. c2019 [cited 2020 May 28] Available from: <https://www.extranjeria.gob.cl/estadisticas-migratorias/>
111. Secretaría Regional Ministerial de Desarrollo Social. Región Metropolitana De Santiago: Índice De Prioridad Social De Comunas 2014. Santiago: Ministerio de Desarrollo Social. c2016 [cited 2020 May 28] Available from: <https://www.gobiernosantiago.cl/wp-content/uploads/2014/12/indice-de-prioridad-social-2015.pdf>
112. Teo S, Tay E, Douglas P, Krause V, Graham S. The epidemiology of tuberculosis in children in Australia, *Med J Aust* 2015; 203 (11): 440
113. Tilahun G, Gebre-Selassie S. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: A five-year retrospective analysis. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1–10.
114. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini B, et al. Pediatric tuberculosis in Italian children: Epidemiological and clinical data from the Italian register of pediatric tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
115. Mirutse G, Fang M, Kahsay AB, Ma X. Epidemiology of childhood tuberculosis and factors associated with unsuccessful treatment outcomes in Tigray, Ethiopia: A ten-year retrospective cross sectional study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1–7.
116. Herrera T. Tuberculosis infantil en Chile. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(4):449–50.
117. Macías Parra M. Pediatric tuberculosis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017;74(1):1–2.
118. Roy P, Vekemans J, Clark A, Sanderson C, Harris RC, White RG. Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: a modelling study. *Lancet Glob Heal* 2019;7(12):e1655–63.
119. Crispi F, Cherla A, Vivaldi EA, Mossialos E. Rebuilding the broken health contract in Chile. *Lancet.* 2020;395(10233):1342.
120. Devakumar D, Shannon G, Bhopal S, Abubakar I. Racism and discrimination in COVID- 19 responses. Editorial *The Lancet.* 2020;395 [Internet]. c2020 [cited 2020 May 28] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146645/>
121. Organización Panamericana de la Salud. Determinantes sociales de la salud en la

Región de las Américas. Salud en las Américas [Internet]. Washington: OPS. c2011 [cited 2020 May 28] Available from: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_t_es=determinantes-sociales-de-la-salud&lang=es

12. ANEXOS

1. ANEXOS

Informe de actividades del doctorado

De acuerdo a lo estipulado por el Programa de Doctorado, el proceso incluye actividades obligatorias, las que podían ser complementadas con actividades propuestas por el propio estudiante. A continuación se menciona cada una de ellas:

1. Colaboración en tareas docentes (Becarios y Asociados Clínicos):

- Desde 2010 Profesor en la Universidad Andrés Bello
- Desde 2017 Docente encargado de Investigación de la Escuela de Medicina de la misma casa de estudio.
- Desde 2019 director Diplomado en Bioestadística y Métodos de Investigación, en la Facultad de Medicina de la Universidad Andrés Bello

2. Asistencia a seminarios o conferencias impartidos por expertos en el ámbito de conocimiento:

- 2017/2018, 2 eventos internacionales:
 - 12° Congreso Brasileño de Salud Colectiva, organizado por la Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), en Río de Janeiro.
 - Titulo de la comunicación:
 - 36° Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología / 13° Congreso de Asociación Portuguesa de Epidemiología.
 - Titulo de la comunicación:
- 2018/2019, 1 evento de carácter nacional:
 - V Congreso Chileno de Salud Pública y VII Congreso Chileno de Epidemiología

3. Impartición de un seminario sobre el proyecto de investigación:

- 2017/2018
 - Seminario de Capacitación Continua IRA-ERA ciclo 2018. “Situación epidemiológica de la Tuberculosis en la Región Metropolitana”
- 2018/2019
- Jornada Inaugural de la Unidad de Investigación de clínica INDISA. “Investigación aplicada a problemas de salud”

4. Participación en seminarios internos de grupo de investigación/departamento:

- 2017/2018
 - Jornada científica “Salud Respiratoria: Nuevos enfoques de investigación y abordaje en un mundo conectado y Globalizado”, organizado por la Sociedad Chilena de Epidemiología, en Universidad Andrés Bello

- 2018/2019
 - Diplomado en Bioestadística y Métodos de Investigación “Investigación aplicada a problemas de salud” (Curso Metodología de Investigación I)
 - “Conceptos básicos para la redacción de artículos científicos” (Curso Metodología de Investigación I)

5. Presentación de una comunicación (póster u oral) en congreso nacional o internacional:

- 2017/2018
 - 2 trabajos como comunicación oral y 2 trabajos como póster electrónico. Una presentación oral fue presentada en el 12° Congreso Brasileño de Salud Colectiva, organizado por la Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), en Río de Janeiro.
 - Los tres trabajos restantes fueron presentadas en Lisboa, en la 36° Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología / 13° Congreso de Asociación Portuguesa de Epidemiología, que se realizó el pasado 11 de Septiembre.

- 2018/2019
 - 2 trabajos: uno en formato oral y otro en póster. Ambos fueron presentados en el V Congreso Chileno de Salud Pública y VII Congreso Chileno de Epidemiología
 - Perfil socio-epidemiológico de la Tuberculosis en el Servicio de Salud Metropolitano Central, Región Metropolitana, Chile, 2005 a 2016.
 - Perfil socio-epidemiológico de la Tuberculosis en el Servicio de Salud Metropolitano Norte, Región Metropolitana, Chile, 2005 a 2016.

- 2019/2020
 - 1 trabajo aceptado para la 38° Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología / 15° Congreso de Asociación Portuguesa de Epidemiología, que se realizará el 29 de Septiembre de 2020, en modalidad online.

6. Participación en talleres o cursos de especialización metodológica:

- 2018/2019
 - “Curso de profundización y actualización en Tuberculosis”. Organizado por la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias.

7. Elaboración de un artículo de investigación, enviado a una revista científica de impacto:

- 4 artículos científicos. Los dos primeros ya fueron aceptados para su publicación. Un tercer artículo está en segunda de revisión y el cuarto está en primera ronda de revisión.
 1. *CARACTERIZACIÓN SOCIO-EPIDEMIOLÓGICA Y EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN LA REGIÓN METROPOLITANA DE CHILE, 2005 A 2018*
 2. *EVOLUCIÓN DE LA COINFECCIÓN POR TB/VIH EN LA REGIÓN METROPOLITANA DE CHILE, 2005 A 2018.*
 3. *EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA REGIÓN METROPOLITANA DE CHILE: 2005 A 2018.*
 4. *PATRONES DE SIMILITUD EPIDEMIOLÓGICA ENTRE EL COVID-19 Y LA TUBERCULOSIS: UNA PERSPECTIVA DESDE LOS DETERMINANTES DE LA SALUD.*

8. Participación en la elaboración de un proyecto de investigación:

Durante el periodo 2019-2020, se dio respuesta a las correcciones solicitadas por los revisores de las revistas científicas a las que se han enviado los artículos anteriormente mencionados y se redactó la presente tesis para aspirar al grado de Doctor.

