



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**



FACULTAT DE MEDICINA

**Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina
Preventiva i Salut Pública**

**Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut
Pública**

**“CARACTERIZACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN UNA ZONA
FRONTERIZA EN CHILE”.**

FACTORES ASOCIADOS A LA ENDEMIIA

**TESIS DOCTORAL presentada por KATINA A. LATORRE PROGULAKIS,
para la obtención del grado de Doctor en la Universidad Autónoma de
Barcelona. Barcelona, España**

**Directora de Tesis: Olivia Horna Campos
Tutor de Tesis: Miguel Martin Mateo**

Diciembre, 2020

***A mi hijo y mi familia padres y hermanos
por creer en mí y apoyarme***

AGRADECIMIENTOS

Agradezco eternamente a mi familia por el apoyo emocional, a mis colegas por darme siempre el ánimo para seguir adelante. A todos aquellos técnicos paramédicos de cada uno de los CESFAM de la ciudad, Gloria, Maritza, Pamela, María, Karol, María Eugenia, por darse el tiempo y ayudarme a que el trabajo de campo fuese fructífero. A mi profesora guía Olivia Horna, que aunque poco tiempo tuviese siempre me ayudó e instruyó en lo que es la metodología y la epidemiología y al profesor Miguel Martin por darme la oportunidad de realizar este postgrado.

También el apoyo de la Municipalidad de Arica, Universidad de Tarapacá, Universidad de Chile y a los miembros del Grups de Recerca d'América I Africa Llatines-Universidad Autònoma de Barcelona (<http://servet.uab.es/graal>).

LISTA DE ABREVIATURAS

TB	Tuberculosis
TBP	Tuberculosis Pulmonar
B.A.A.R.	Bacilo Ácido Alcohol Resistente
TBE	Tuberculosis Extra Pulmonar
DOTS	Direct Observed Treatment Short Course
TAES	Tratamiento Abreviado Estrictamente Supervisado
TB-RR	TB Resistente a la Rifampicina
TB-MDR	TB Multi-Drogo-Resistente
LTBI	Infección Tuberculosa latente
TB-XDR	Tuberculosis Extremadamente Resistente
TBTF	Tuberculosis en todas sus formas
AVISA	Años de Vida Saludable Perdidos
DALYs	Disability Adjusted Life Years
AVPM	Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura
AVPD	Años de Vida Perdidos por Discapacidad
OE	Objetivo Estratégico
IP	Índice de Pesquisa
ADVP	Adictos a Drogas por Vía Parenteral
Bk	Baciloscopia
AT	Antes Tratado
VT	Virgen al Tratamiento
RT	Retraso Total al Diagnóstico
RP	Retraso Diagnóstico Atribuido al Paciente
RSS	Retraso Diagnóstico Atribuido a los Servicios de Salud
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de Confianza
RIC	Rango Intercuartílico
DE	Desviación Estándar

A.C.	Antes de Cristo
Dr.	Doctor
E.U.	Enfermera Universitaria
Km	Kilómetros
Rx	Radiografía

INDICE DE NOMBRES PROPIOS

OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
SEREMI	Secretaria Regional Ministerial
DISAM	Dirección de Salud Municipal
PROCET	Programa nacional de Control de la Tuberculosis en Chile
CESFAM	Centros de Salud Familiar Municipal
FONASA	Fondo Nacional de Salud
ISAPRE	Institución de Salud Previsional
CAPREDENA	Caja de Previsión de Defensa Nacional
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
BCG	Bacillus Calmette Guérin
ENS	Encuesta Nacional de Salud
PCR	Reacción de Polimerasa en Cadena
SW	Step Wise

INDICE CONTENIDOS

N°	Descripción	N°Pag
	Resumen en español	13
	Resumen en inglés	15
	Resumen en catalán	17
Capítulo I.	PRESENTACIÓN	19
1.1	Introducción	21
1.2	Marco teórico	25
1.2.1	Tuberculosis: Antecedentes generales	25
1.2.2	Historia de la Tuberculosis	25
1.2.3	Características de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	26
1.2.4	Epidemiología de la Tuberculosis	28
1.2.4.1	Situación a nivel mundial	28
1.2.4.2	Situación de la Tuberculosis en las Américas	34
1.2.4.3	Situación de la Tuberculosis en Chile	39
	Situación de la Tuberculosis de la Región Arica y Parinacota	43
1.2.5	Programa Nacional de Control y eliminación de la Tuberculosis	45
1.2.6	Factores asociados a la endemia	48
1.2.6.1	Factores asociados al retraso diagnóstico de Tuberculosis	48
1.2.6.2	Factores asociados a la no adherencia al tratamiento de Tuberculosis	55
1.2.7	Justificación	58
Capítulo II	METODOLOGÍA	
2.1	Preguntas e Hipótesis	61
2.2	Objetivos	62
2.2.1	Objetivos Generales	
2.2.2	Objetivos Específicos	
2.3	Métodos	63
2.3.1	Diseño de estudio	63
2.3.2	Lugar de estudio	63
2.3.3	Población y muestra de estudio	65
2.3.4	Técnicas de recogida y fuente de información	65
2.3.4.1	Instrumentos de recogida de datos	65
2.3.4.2	Tarjetas de tratamiento de TB	65

2.3.5	De las variables incluidas en el estudio	66
2.3.5.1	Variables dependiente o respuesta	66
2.3.5.2	Variables independientes	67
A.1	Variables Socio-Demográficas	67
A.2	Variables Clínicas	68
A.3	Variables Epidemiológicas	71
2.3.6	Criterios éticos	73
Capítulo 3.	ESTUDIO 1: RETRASO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN UNA ZONA FRONTERIZA, CHILE	75
Capítulo 4.	ESTUDIO 2: FACTORES ASOCIADOS A LA NO ADHERENCIA EN PERSONAS CON TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS, ATENDIDOS EN CENTROS DE SALUD EN ARICA, CHILE	91
Capítulo 5.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	107
5.1	Discusión general	109
5.2	Conclusiones generales	111
Capítulo 6.	LIMITACIONES, FORTALEZAS Y RECOMENDACIONES	113
6.1	Limitaciones del estudio	115
6.2	Fortalezas del estudio	116
6.3	Recomendaciones	117
	REFERENCIAS	119
	ANEXOS	133
	Carta de aprobación del comité de ética	135
	Instrumento de recolección de datos	136
	Consentimiento informado	143

INDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS

Nº	Descripción de Figuras	pág.
Figura nº1	Incidencia de TB en el mundo 2018	29
Figura nº2	Acelerar el declive de la incidencia, 1990-2035	31
Figura nº3	Países con alta carga de TB, TB-MDR y TB/VIH para el período 2016-2020	33
Figura nº4	Ubicación de la región de Arica y Parinacota	64
Figura resultados estudio 1		
Figura nº1	Curvas de Sobrevida de retraso al diagnóstico/ inicio de tratamiento según sexo.	85
Nº	Descripción de Gráficos	pág.
Gráfico nº1	Tendencia y proyección de la disminución de la tasa de incidencia de TB en el mundo	29
Gráfico nº2	Tasa de morbilidad por TBTF por 100 mil habitantes, por país 2015	34
Gráfico nº3	Tendencia y proyección de la incidencia estimada de Tuberculosis y reducción necesaria para alcanzar los hitos y metas en la región de las Américas, 2000-2035	35
Gráfico nº4	Tendencia y proyección del número de muertes estimadas por Tuberculosis y reducción necesaria para alcanzar los hitos y metas de la Región de las Américas, 2000-2035	36
Gráfico nº5	Casos estimados y notificados de TB-RR/TB-MDR, Región de las Américas, 2016-2018	37
Gráfico nº6	Tendencia de la tasa de incidencia notificada de TB, total de casos y coinfección por TB/VIH, Región de las Américas 2010-2018	38
Gráfico nº7	Tasa de morbilidad de TBTF(casos nuevos y recaídas) e incidencia(casos nuevos) de tuberculosis. Chile 2010-2019	39
Gráfico nº8	Tasa de morbilidad e incidencia de TB en Chile 2010-2019	40
Gráfico nº9	Tasa de incidencia de TB por edad y sexo año 2016	41
Gráfico nº10	Tasa de mortalidad específica por TB por región, año 2017(número de fallecidos por cada 100 mil habitantes)	41
Gráfico nº11	Índice de pesquisa por Región. Chile, 2019	44
Gráfico nº14	Condición de egreso(%) de casos de tuberculosis ingresados en 2018.Chile	47

INDICE DE TABLAS

Nº	Descripción de las tablas	pág.
Marco teórico		
Tabla 1.	Proporción de casos de Tuberculosis que pertenecen a grupos de riesgo. Chile 2019	42
Tabla 2.	Factores que demoran el tiempo en el diagnóstico, según estudios internacionales	51
Tabla 3.	Factores que se asocian a la no adherencia al tratamiento según artículos internacionales	57
Tablas de resultados estudio 1		
Tabla 1.	Medianas en días de retraso diagnóstico/inicio de tratamiento de tuberculosis atribuido al paciente, atribuido al servicio de salud y total.	78
Tabla 2.	Medianas en días de retraso atribuido al paciente, atribuido al servicio de salud y total según variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.	79
Tabla 3.	Asociaciones crudas de factores de riesgo asociadas con retraso atribuido al paciente, servicios de salud y retraso total según modelo de sobrevida de Cox.	82
Tabla 4.	Factores de riesgo asociados al retraso atribuido al paciente, servicios de salud y retraso total según modelo de sobrevida multivariado de Cox.	84
Tablas de resultados estudio 2		
Tabla 1.	Características sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas de los participantes	98
Tabla 2.	Análisis Bivariado de los factores sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos de la no adherencia al tratamiento anti-TB	101
Tabla 3.	Factores predictores de la no adherencia al tratamiento anti-TB	102

RESUMEN

Introducción: La lucha contra la Tuberculosis es el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y correcto de los casos, en especial de los casos contagiosos. El retraso diagnóstico se asocia a mayor letalidad y a un mayor tiempo de transmisión por parte del paciente al resto de la comunidad. Por otro lado, la no adherencia, se asocia a fracaso del tratamiento, aparición de recaídas y resistencias.

Objetivo: Evaluar el retraso diagnóstico/inicio de tratamiento y la prevalencia de no adherencia al tratamiento y sus factores asociados.

Metodología: Este trabajo está conformado por dos estudios que se llevaron a cabo en los cinco centros de salud municipal, de la ciudad de Arica.

Estudio 1. Cohorte prospectiva. La muestra estuvo conformada por pacientes con TBP, que se atendieron entre enero de 2014 hasta diciembre de 2015, los datos se recogieron mediante una encuesta cara a cara y revisión de registros. El cuestionario reúne variables sociodemográficas, personales y de tratamiento y duró 15-20 minutos. Variable respuesta: Retraso del Paciente, Retraso en el Sistema Sanitario y Retraso Total, esto es, el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento.

Estudio 2. Diseño transversal. La muestra estuvo conformada por pacientes nuevos con TB en todas sus formas, que se atendieron entre enero de 2014 a junio de 2016. La no adherencia se midió de forma dicotómica, se consideró no adherente, cuando el paciente omitió $\geq 10\%$ de las dosis del tratamiento.

Se excluyeron de ambos estudios, casos resistentes, traslados y con fichas no localizadas. Todos aceptaron participar de forma voluntaria previa información y firma del consentimiento.

El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Tarapacá. Para describir la muestra en estudio se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas utilizando número y porcentajes para las variables categóricas y para las variables continuas se describieron en media y rango Intercuartílico (RIC). En el análisis bivariado, se utilizó la prueba ji-cuadrado y/o t-test. En el estudio 1, para determinar el Retraso Total, Retraso atribuido al Paciente y Retraso atribuido a los Servicios de Salud, se realizó

análisis de sobrevida, utilizando modelos de Cox y para el estudio 2, se realizaron modelos logísticos para evaluar los factores asociados a la no-adherencia.

Se consideró asociaciones estadísticamente significativas $p \leq 0.05$. El software utilizado fue STATA 14.0.

Resultados:

Estudio 1

Participaron 81 pacientes. La mediana en días de retraso total fue de 59(RIC:33-95), la mediana atribuida al paciente fue de 21(RIC:8-66) y la mediana atribuida a los servicios de salud fue de 10(RIC:3-36). Los factores relacionados con el retraso paciente fueron la educación, contacto Tuberculosis y fumar. Se asociaron con el retraso del servicio de salud el sexo femenino, consumo de alcohol, droga, realizar más de una consulta y la ocupación. La educación se asoció a retraso total.

Estudio 2

Participaron 136 pacientes. La prevalencia de no adherencia fue del 22.1%, mayor en hombres 25% respecto a las mujeres 16.67%. Todos los casos no adherentes fueron Tuberculosis Pulmonar; 90%(27) fueron Bk positivo. La regresión logística múltiple confirmó que la edad y el consumo de alcohol se asociaron con la no adherencia.

Conclusiones: La existencia de ambos problemas, dejan en evidencia las debilidades existentes en el programa, especialmente en la identificación de casos y contactos y en el proceso de tratamiento. Es importante concientizar sobre los signos y síntomas de la Tuberculosis y la búsqueda temprana de atención, así como fortalecer la capacidad de los servicios de salud, aumentar la sospecha de Tuberculosis, abordando los prejuicios y estigmas de la enfermedad, mejorando la coordinación entre los diferentes actores e introduciendo nuevos métodos diagnósticos.

Palabras claves: Tuberculosis, TB pulmonar, retraso diagnóstico/inicio de tratamiento, retraso total, retraso paciente, retraso servicio de salud, predictores de retraso, tratamiento, tratamiento anti-tuberculosis, no adherencia, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: The fight against tuberculosis, early diagnosis and timely and correct treatment of cases, especially contagious cases. Diagnostic delay is associated with higher mortality and a longer transmission time from the patient to the rest of the community. On the other hand, non-adherence is associated with treatment failure, the appearance of relapses, and resistance.

Objective: Evaluate the delay in diagnosis/initiation of treatment and the prevalence of non-adherence and its associated factors.

Methodology: This thesis is made up of two studies that were carried out in the five municipal health centers in the city of Arica.

Study 1. Prospective Cohort. The sample was made up of patients with PBS, who were treated between January 2014 and December 2015. The data was collected through a face-to-face survey and record review. The questionnaire gathered sociodemographic, personal, and treatment variables and lasted 15-20 minutes. Response variable: Patient Delay, Delay in the Health System and Total Delay, that is, the time elapsed from the start of symptoms to the beginning of treatment.

Study 2. Cross-sectional design. The sample was made up of new patients with TB in all its forms, who were treated between January 2014 and June 2016. Nonadherence was measured in a dichotomous manner; it was considered nonadherent when the patient omitted $\geq 10\%$ of the treatment doses.

Resistant cases, transfers, and non-localized cards were excluded from both studies. All agreed to participate voluntarily after providing information and signing the consent form.

The project was approved by the ethics committee of the University of Tarapacá. To describe the sample under study, a descriptive analysis of the sociodemographic and clinical variables was carried out using numbers and percentages for the categorical variables and for the continuous variables they were described in the mean and interquartile range (IQR). In the bivariate analysis, the chi-square test and/or t-test was used. In study 1, to determine the Total Delay, Delay attributed to the Patient and Delay attributed to the Health Services, survival analyses were carried out, using Cox models, and for study 2,

logistic models were made to evaluate the factors associated with non-adherence.

Statistically significant associations were considered $p \leq 0,05$. The software used was STATA 14.0.

Results:

Study 1

Eighty-one patients participated. The median in days of total delay was 59(RIC:33-95), the median attributed to the patient was 21(RIC:8-66), and the median attributed to health services was 10(RIC:3-36). Factors related to patient delay were education, contact, tuberculosis, and smoking. Associated with health service delay were female sex, alcohol, and drug use, more than one visit and occupation. Education was associated with total delay.

Study 2

A total of 136 patients participated. The prevalence of nonadherence was 22,1 percent, with men's prevalence being 25 percent higher than women's 16.67 percent. All of the non-adherent cases were pulmonary tuberculosis; 90%(27) were Bk-positive. Multiple logistic regression confirmed that age and alcohol consumption were associated with non-adherence.

Conclusions:

Both problems reveal the existing weaknesses in the program, especially in the identification of cases and contacts and in the treatment process. It is important to raise awareness about the signs and symptoms of tuberculosis and to seek early care, as well as to strengthen the capacity of the health services, increase the suspicion of tuberculosis, addressing the prejudices and stigmas of the disease, improving coordination between the different actors and introducing new diagnostic methods.

Keywords: tuberculosis, pulmonary tuberculosis, delay in diagnosis/initiation of treatment, total delay, patients delay, health system's delay, delay predictors, treatment, anti-tuberculosis treatment, non-adherence to treatment, risk factors.

RESUM

Introducció: La lluita contra la Tuberculosi és el diagnòstic precoç i el tractament oportú i correcte dels casos, especialment dels casos contagiosos. El retard diagnòstic s'associa a major letalitat i a un major temps de transmissió per part del pacient a la resta de la comunitat. D'altra banda, la no adherència, s'associa a fracàs del tractament, aparició de recaigudes i resistències.

Objectiu: Avaluat el retard diagnòstic / inici de tractament i la prevalença de no adherència a el tractament i els seus factors associats.

Metodologia: Aquest treball està conformat per dos estudis que es van dur a terme en els cinc centres de salut municipal, de la ciutat d'Arica.

Estudi 1. Cohort prospectiva. La mostra va estar conformada per pacients amb TBP, que es van atendre entre gener de 2014 fins a desembre de 2015, les dades es van recollir mitjançant una enquesta cara a cara i revisió de registres. El qüestionari reuneix variables sociodemogràfiques, personals i de tractament i va durar 15-20 minuts. Variable resposta: Retard del Pacient, Retard en el Sistema Sanitari i Retard Total, és a dir, el temps transcorregut des del començament dels símptomes fins a l'inici del tractament.

Estudi 2. Disseny transversal. La mostra va estar conformada per pacients nous amb TB en totes les seves formes, que es van atendre entre gener de 2014 a juny de 2016. La no adherència es va mesurar de forma dicotòmica, es va considerar no adherent, quan el pacient va ometre $\geq 10\%$ de les dosis de el tractament.

Es van excloure de tots dos estudis, casos resistents, trasllats i amb fitxes no localitzades. Tots van acceptar participar de forma voluntària prèvia informació i signatura del consentiment.

El projecte va ser aprovat pel comitè d'ètica de la Universitat de Tarapacá.

Per descriure la mostra en estudi es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables sociodemogràfiques i clíniques utilitzant nombre i percentatges per a les variables categòriques i per a les variables contínues es van descriure en mitjana i rang interquartílic (RIC). En l'anàlisi bivariada, es va utilitzar la prova ji-quadrat i / o t-test. En l'estudi 1, per a determinar el Retard Total, Retard atribuït al Pacient i Retard atribuït als serveis de salut, es va realitzar anàlisi de

supervivència, utilitzant models de Cox i per a l'estudi 2, es van realitzar models logístics per avaluar els factors associats a la no-adherència.

Es va considerar associacions estadísticament significatives $p \leq 0.05$. El programari utilitzat va ser STATA 14.0.

Resultats:

Estudi 1

Van participar 81 pacients. La mitjana en dies de retard total va ser de 59 (RIC: 33-95), la mitjana atribuïda a el pacient va ser de 21 (RIC: 8-66) i la mitjana atribuïda als serveis de salut va ser de 10 (RIC: 3-36). Els factors relacionats amb el retard pacient van ser l'educació, contacte Tuberculosi i fumar. Es van associar amb el retard del servei de salut el sexe femení, consum d'alcohol, droga, realitzar més d'una consulta i l'ocupació. L'educació es va associar a retard total.

Estudi 2

Van participar 136 pacients. La prevalença de no adherència va ser de l'22.1%, major en homes 25% respecte a les dones 16.67%. Tots els casos no adherents van ser Tuberculosi Pulmonar; 90% (27) van ser Bk positiu. La regressió logística múltiple va confirmar que l'edat i el consum d'alcohol es van associar amb la no adherència.

Conclusions: L'existència de tots dos problemes, deixen en evidència les debilitats existents en el programa, especialment en la identificació de casos i contactes i en el procés de tractament. És important conscienciar sobre els signes i símptomes de la tuberculosi i la recerca primerenca d'atenció, així com enfortir la capacitat dels serveis de salut, augmentar la sospita de tuberculosi, abordant els prejudicis i estigmes de la malaltia, millorant la coordinació entre els diferents actors i introduint nous mètodes diagnòstics.

Paraules claus: Tuberculosi, TB pulmonar, retard diagnòstic/inici de tractament, retard total, retard pacient, retard servei de salut, predictors de retard, tractament, tractament anti-tuberculosi, no adherència, factors de risc.

CAPÍTULO 1

PRESENTACIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN

La TB es una de las 10 causas principales de mortalidad en todo el mundo. En el año 2018 ocurrieron 10 millones de casos nuevos (rango 9.0- 11.1 millones) y 1.2 millones de muertes (1.1-1.3 millones), lo que representa que por cada día 30 mil personas contraen la enfermedad y 4,500 personas mueren(1). A pesar de los progresos y a la existencia de programas que garantizan el diagnóstico y el tratamiento gratuito en la mayoría de los países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS); la TB, es la décima causa mundial de muerte y la primera por enfermedades infecciosas, por encima del VIH/SIDA(1).

Según la OMS, en el 2018 el 57% de los casos fueron en mayores de 15 años, el 68% en hombres y el 8.6% eran personas infectadas por el VIH. Las regiones del mundo más afectadas son: Sudeste Asiático 44%, África 24%, India 27% y los países con alta carga representan el 87%, como Indonesia, Pakistán, Nigeria y Bangladesh(1). Ante esta situación la OMS y las Naciones Unidas (ONU), han establecido las Estrategias Fin a la Tuberculosis y los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), que tienen como objetivo poner fin a la epidemia mundial de TB para el período 2015–2035. Ambas estrategias tienen como objetivo reducir la mortalidad en un 90-95% y su incidencia en un 80-90% al 2030-2035, en comparación con las cifras de 2015(1). Situación difícil de alcanzar dado que no se ha logrado aumentar la reducción de la incidencia del 2% a 5% a nivel mundial.

La lucha contra la TB es el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno y correcto de los casos, en especial de la TB pulmonar(TBP), que desde el punto de vista epidemiológico son los responsables de la diseminación de la enfermedad(2)(3)(4). Los programas de control de la TB recomiendan para el diagnóstico precoz dos estrategias; la búsqueda pasiva y activa de casos. La búsqueda pasiva se basa en la sospecha de todo paciente que acude a la consulta presentando sintomatología respiratoria, como tos, expectoración, esputo sanguinolento y dolor torácico, de dos o más semanas de duración y la búsqueda activa se centra en la identificación de casos en grupos de mayor

riesgo y donde la incidencia de la enfermedad es más alta como: convivientes de enfermos tuberculosos, inmigrantes, población penitenciaria y residentes en instituciones cerradas, adictos a drogas por vía parenteral(ADVP), individuos portadores de VIH y enfermos de SIDA, etc.(3)(5)(6).

Esta enfermedad está relegada a la pobreza y marginalidad, si bien es cierto que son los pobres y vulnerables los más propensos a contraer y desarrollar la enfermedad, si la TB no es diagnosticada y tratada en estos grupos, pueden perpetuar la epidemia y poner en continuo riesgo a toda la población(7). Cada año un paciente con TBP bacilífera infecta entre 10-20 personas, de ellos un 5% desarrollará la enfermedad en los primeros dos años después del contagio y otro 5% a lo largo de su vida(1). Las personas que presentan signos y síntomas de TB deberían acudir a un centro médico para consultar y realizarse el diagnóstico y en el caso de tener TB, deberían empezar tratamiento(6)(7). Lamentablemente, este proceso puede ser interrumpido por retraso en la decisión de visitar un médico(8)(9), demora en la obtención del diagnóstico(10) y la demora en recibir tratamiento(11).

Internacionalmente el retraso o demora en el diagnóstico ha sido responsabilidad tanto del paciente como de los propios sistemas de salud y se han identificado diversos factores atribuibles a cada uno de ellos, diferentes estudios mencionan que se asocia a no acudir a un especialista, sino, a centros de medicina alternativa, al bajo conocimiento de la enfermedad y una mala interpretación de la sintomatología, a automedicarse, a la imagen estereotipada del paciente y a la pobreza, entre otros(6)(12) Además, se relaciona a la falta de pericia del especialista, a las consultas privadas, a la ignorancia del personal, a la falta de rapidez del laboratorio o a la falta de insumos(13)(14). Se considera un diagnóstico tardío, realizarlo 4 semanas después de la aparición de los síntomas clínicos, por el contrario, un diagnóstico precoz, es considerado al realizado entre 2 a 3 semanas después de la aparición de la sintomatología(15)(16).

El tratamiento antituberculoso es una prioridad en el programa de prevención y control de la enfermedad; sin embargo, no deja de ser un proceso complejo,

debido a que requiere un régimen terapéutico prolongado, de al menos seis meses, con cuatro fármacos y con alta posibilidad de provocar reacciones adversas. Internacionalmente la no adherencia al tratamiento se ha evaluado en función de las dosis perdidas, según la OMS, se considera no adherente cuando un paciente pierde el 20% de las dosis(13)(14), otros consideran mínimo un mes al igual que en Chile(17) y otros estudios la pérdida del 10% de las dosis(18)(19). Los pacientes que toman su tratamiento contra la TB de forma incompleta y/o irregular incrementan en gran medida el riesgo de fracaso, recaídas y la aparición de cepas resistentes de TB, situación que pone en crisis a los actuales programas, dado el elevado coste de los tratamientos y las pocas probabilidades de sobrevivir de los enfermos(1)(18)(20).

Chile al igual que la mayoría de los países en el mundo tiene un programa de control y eliminación de la Tuberculosis (PROCET) que funciona desde 1970. La estrategia de lucha del programa es el DOTS (Directly Observed Treatment Short Course), que consiste en asegurar que el paciente reciba un tratamiento oportuno, estandarizado y de bajo costo, así como asegurar la ingesta y culminación de este a través de la observación directa (TDO). Esta terapia tiene la finalidad de detectar al 70% y curar al 85 % de los casos que enferman por primera vez de TB(21). La estrategia ha tenido buenos resultados, lo que le ha permitido ubicarse entre los países de baja prevalencia, con una tasa de incidencia alrededor de 16 casos por 100.000 hab. Sin embargo, la elevada letalidad alrededor del 12%, más del doble de lo recomendados por la OMS (22), además el porcentaje de recaídas y resistencias al tratamiento cada vez en aumento nos hace pensar que los esquemas intermitentes utilizados pueden ya no ser adecuados en este tiempo, dado la evolución del bacilo frente a los fármacos.

Ambos problemas, retraso en el diagnóstico y la mala ejecución de las pautas de tratamiento, son los responsables del mantenimiento de la endemia de TB, porque prolongan el tiempo de contagio por parte de los casos, lo que se traduce en mayor número de personas infectadas en la comunidad, incremento de la morbilidad y mortalidad, mayor sufrimiento para el paciente y alta posibilidad de fracaso, recaídas y desarrollar resistencia a los medicamentos(3).

Esta tesis se realizó en Arica, ciudad multicultural con predominio de la cultura Aymara, frontera con Perú y Bolivia, países de altas tasas de prevalencia, donde las fronteras traspasan los límites geográficos, permitiendo un intercambio cultural, social y comercial(23).

La tesis aborda dos aspectos relacionados con la endemia de TB en Arica, Chile. Uno de ellos es el análisis del retraso diagnóstico/ inicio de tratamiento y los factores asociados atribuidos al paciente a los servicios de salud y al retraso total. El otro aspecto es el estudio de la no-adherencia, estimar su prevalencia y determinar los factores asociados en pacientes con TB.

1.2. MARCO TEÓRICO

1.2.1. Tuberculosis: Antecedentes generales

La TB es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente a los pulmones y es causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Se transmite vía aérea persona a persona, a partir de una persona con enfermedad pulmonar o laríngea. El único reservorio es el hombre y para que ocurra el contagio debe existir contacto estrecho prolongado o repetido (2)(24)(25)(26). Se considera una enfermedad prevenible, tratable y curable, causada por la bacteria también conocida como bacilo de Koch en honor a su descubridor Robert Koch en 1882. Afecta principalmente a los pulmones, aunque puede afectar a cualquier parte de cuerpo (TB extrapulmonar). En casos de comorbilidad con VIH, la probabilidad de presentar un TB Extrapulmonar es dos veces mayor y puede conducir rápidamente a la muerte, gracias a la diseminación linfática o hematogena(24)(27).

1.2.2. Historia de la Tuberculosis

Pocas enfermedades se pueden relacionar a la evolución de la humanidad como sucede con la TB, esto debido a que existen datos paleolíticos y bibliográficos de su coexistencia con el ser humano. Ha sido posible encontrar lesiones de probable origen tuberculoso en momias egipcias que datan de 3.700 años A.C.(28) (29), en momias prehispánicas colombianas(30), en Perú(31) y también en la Patagonia Argentina(32), como esqueletos milenarios encontrados en Heidelberg(Alemania), Dinamarca, Liguria (Italia), Jordania, evidenciando la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, alrededor del mundo(33).

En sus orígenes, la TB era endémica de los animales, por lo que el primer agente causal pudo haber sido *Mycobacterium bovis*, así entonces en un principio el hombre pudo haber contraído la enfermedad a través del consumo de carne o

leche de animales infectados, de tal manera que se cree que *Mycobacterium tuberculosis*, pudo haber surgido de una mutación de *Mycobacterium bovis* y el contacto directo con el ganado gracias a la domesticación (33).

En el año 1921 los franceses Calmette y Guérin, lograron obtener la primera vacuna que protegía de la forma grave de TB(Mal de Pott, tuberculosis ósea), la cual se sigue utilizando hoy en día, sin embargo, su rol en salud pública no es de gran relevancia ya que protege de la forma no contagiosa de TB(TB extrapulmonar)(34).

En el año 1944 con Feldman y Hinshaw, aparece la *estreptomycin*, un hito en la historia del tratamiento de la enfermedad. A esto le han sucedido otros importantes avances terapéuticos hasta llegar a las diversas pautas de tratamientos existentes hoy en día(33)(35).

1.2.3.Características de *Mycobacterium tuberculosis*

Es un bacilo aerobio obligado, sin movilidad, de crecimiento lento de 5 a 8 semanas para formar una colonia, conocido como B.A.A.R (bacilo ácido alcohol resistente)(36).

Posee una virulencia variable, que en una situación de baja oxigenación, puede entrar en etapa de latencia y quedarse ahí desde días hasta años(24).

La viabilidad del bacilo dependerá del huésped, el ser humano es su reservorio natural incluso el sano infectado(24), siendo las personas que presentan baciloscopia pulmonar positiva (paciente bacilífero) las que tienen mayor capacidad de transmitir el bacilo(37).

Mecanismo de Transmisión:

Se produce por vía aérea a partir de las secreciones respiratorias, en forma de gotículas, que se eliminan por una persona con TBP, al toser, estornudar o hablar. Estas gotitas conocidas como Pflüger se evaporan y quedan suspendidas en el aire durante horas y puede ser inhalado por otras personas y llegar hasta los alvéolos y producir la primo-infección(24).

Presentación Clínica de la Tuberculosis

Existen diversas formas de presentación clínica, dependiendo principalmente del órgano que haya sido afectado. De acuerdo con esto se habla de TBP y TB extrapulmonar (TBE). La TBP, abarca alrededor del 70-80% de todos los casos de TB y es la que tiene relevancia en salud pública, por ser responsable de la aparición de nuevos casos(23)(38)(39).

Sintomatología

Las manifestaciones clínicas dependerán del lugar afectado. La TBP, presenta manifestaciones clínicas respiratorias, inicialmente poco específicas, lo que puede conllevar a diagnósticos tardíos de la enfermedad(3). Además, hay pacientes con desarrollo subclínico de la enfermedad, detectada como TB latente, en el estudio de los contactos(40).

La mayoría de los casos de TB refiere síntomas como: Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, cansancio y entre los síntomas respiratorios tos y expectoración son los más frecuentes, aunque se puede presentar hemoptisis (expectoración con sangre) y disnea (dificultad para respirar) en etapas avanzadas.

La tos puede ser muy irritativa y no presentar expectoración, pero esta pasa a ser preocupante cuando tiene una duración mayor a 15 días(24)(39). En estas personas es necesario descartar el diagnóstico y en el caso de diagnosticar TB comenzar lo antes posible el tratamiento, para evitar nuevos casos y cortar la cadena de contagio(41).

1.2.4.Epidemiología de la Tuberculosis

1.2.4.1. Situación a nivel mundial

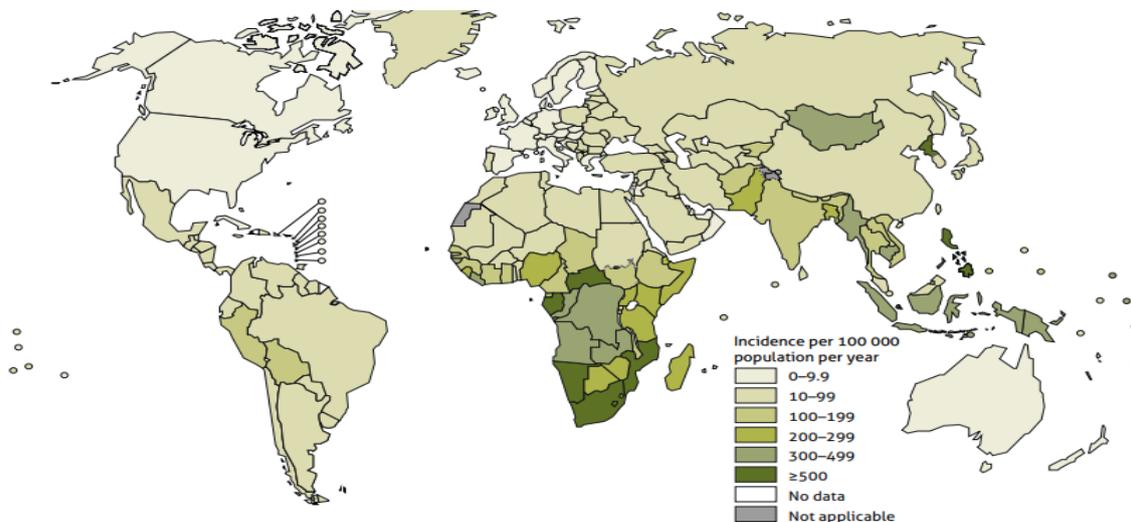
La TB, continúa siendo un importante problema de salud pública en el mundo. Se considera que un cuarto de la población mundial está infectado con el *Mycobacterium tuberculosis*, lo que representa el reservorio más importante de la enfermedad(42).

Se presenta en todos los países y grupos de edad, aunque el 90% fueron en \geq 15 años, el 9% eran personas con VIH(72% en África) y dos tercios estaban distribuidos en ocho países: India(27%), China(9%), Indonesia(8%), Filipinas(6%), Pakistán(5%), Nigeria(4%), Bangladesh(4%) y Sudáfrica(3%). Estos y otros 22 países se encuentran en la lista de la OMS de los 30 países con alta carga de TB representando el 87% de los casos del mundo(38).El 6% del total de casos se encontraban en la Región Europea de la OMS(3%) y en la Región de las Américas de la OMS (3%)(38).

Las tasas de incidencia a nivel mundial varían considerablemente (Figura N°1). Las tasas de incidencia más bajas se encuentran principalmente en los países de mayores ingresos, generalmente en Europa del Oeste, Canadá, USA, Australia y Nueva Zelanda, no obstante, en países conocidos como subsaharianos, se pueden encontrar tasas sobre los 500 casos por 100 mil habitantes(38).

La figura 1. Muestra la distribución de la TB en el mundo.

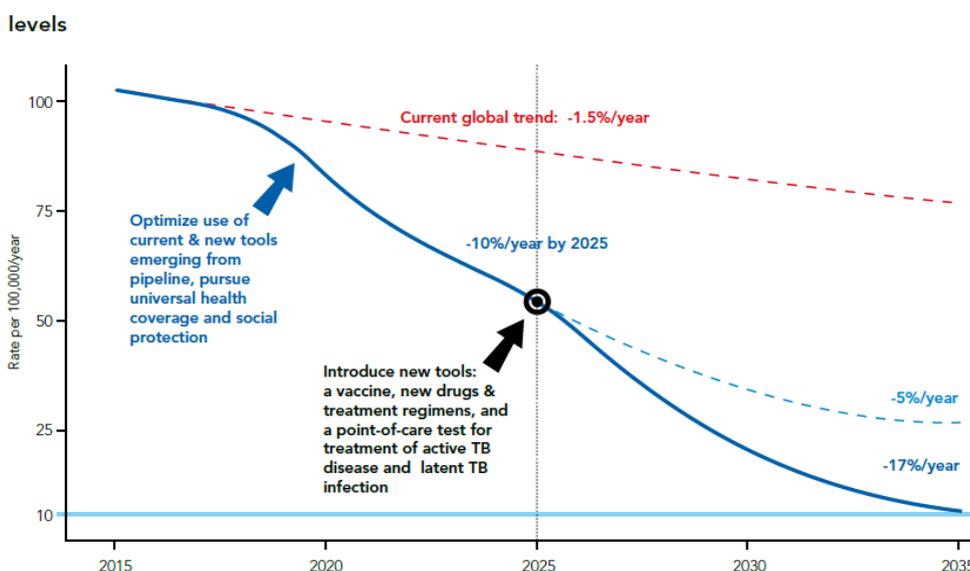
Figura n°1: “INCIDENCIA TB EN EL MUNDO, 2018



Fuente: Tuberculosis Global Report, 2019

La tasa de incidencia en todo el mundo está disminuyendo a razón de 1.5% por año, siendo las disminuciones más importantes en la Región Africana con un 4% por año, en el sur de África (Lesoto, Namibia, Sudáfrica, entre otras naciones), con un 4 a 8% por año(38).

Gráfico n°1: Tendencia y proyección de la disminución de la tasa de incidencia de TB en el mundo



Fuente: The END TB strategy 2015

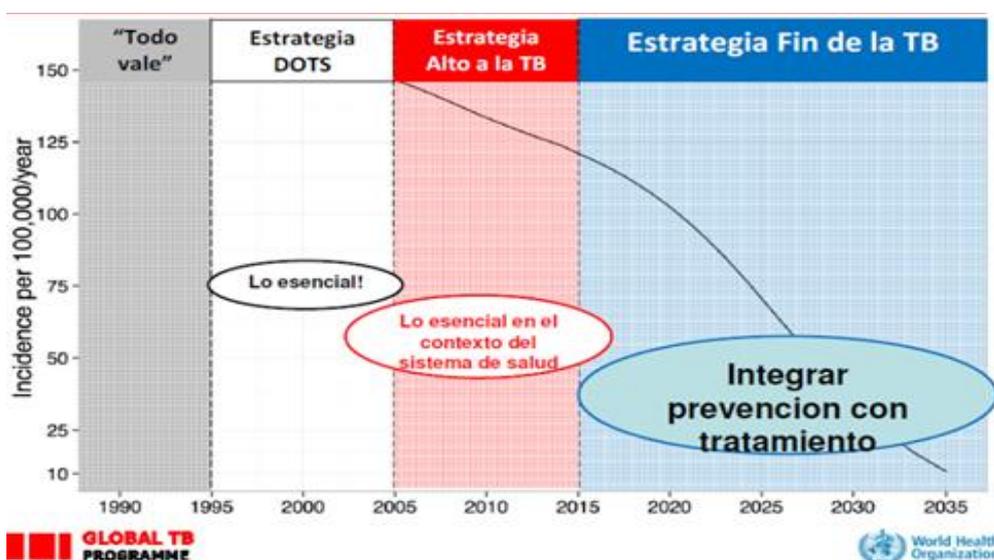
En los últimos veinte años se han hecho avances en el diagnóstico y tratamiento, la TB continúa siendo un gran problema de salud pública a nivel global(1), atribuyendo la persistencia de esta enfermedad a la falta de compromiso político de los gobiernos y a los débiles programas de control de la TB en muchos países. La mayor carga de enfermedad se concentra en las poblaciones más pobres y excluidos socialmente, lo que hace que sea esencial abordar los determinantes sociales de la salud a través de medidas de reducción de la pobreza e intervenciones específicas en poblaciones de alto riesgo(1).

La TB ya en 1993, fue considerada por la OMS como una enfermedad de emergencia global, por lo que motivó a los países miembros, a adoptar la estrategia DOTS/TAES (Direct Observed Treatment Short Course/ tratamiento directamente observado de corta duración) como medida de control de la enfermedad(43). El impacto de la estrategia fue positivo en la disminución de la carga de enfermedad, pero no fue suficiente para alcanzar los indicadores esperados por la OMS. En el 2014 la OMS lanza una nueva estrategia FIN DE LA TB (TB END), la cual está alineada con los ODS 2015, donde establecen poner fin a la epidemia mundial de TB con metas para el 2030 y 2035. Se establecen tres indicadores: el primero el número de muertes por tuberculosis por año, la tasa de incidencia de tuberculosis (casos nuevos por 100.000 habitantes por año), y el porcentaje de hogares afectados por TB que experimentan costos catastróficos como resultado de la enfermedad.

Las metas para 2030 son una reducción del 90% en las muertes por TB y del 80% en la tasa de incidencia de la TB, en comparación con el año 2015. Las metas para 2035 son una reducción del 95% en las muertes y del 90% en la tasa de incidencia, en comparación con el 2015(38). Los hitos más inmediatos, establecidos para 2020, fueron una reducción del 35% en las muertes y el 20% en la tasa de incidencia de la TB, en comparación con el mismo año; 2015(1). Para alcanzar estos objetivos, es necesario un fuerte compromiso del gobierno y una financiación adecuada de todos los países, junto con el compromiso de la comunidad y las inversiones apropiadas en investigación(44).

El 26 de septiembre de 2018, la ONU, celebra su primera reunión de alto nivel sobre TB, en su sede en Nueva York, titulada: “Unidos para acabar con la tuberculosis: una respuesta global urgente a una epidemia global”. En esta reunión todos los Estados Miembros de la OMS y la ONU, se han comprometido con la necesidad de una acción inmediata para acelerar el progreso hacia el objetivo de acabar con la epidemia de la TB en el 2035(45), así como lo muestra la Figura n°2.

Figura n°2: Acelerar el declive de la incidencia, 1990-2035



Fuente: Tuberculosis Global Report, 2018

Los indicadores para cumplir los Hitos y Metas, es la estrategia 90-90-90(44), que consiste en detectar al 90% de la población con TB, alcanzar menos del 90% de la población mas vulnerable sin atención y en riesgo y lograr al final el 90% de éxito en el tratamiento de todos los pacientes diagnosticados con TB, a través de servicio asequibles, adherencia al tratamiento completo, correcto y con apoyo social(44).

TB resistente a nivel mundial

La propagación de la TB resistente, es una importante amenaza en la lucha contra la enfermedad y una crisis de salud pública mundial(1).

En el año 2018, solo el 51% de las pacientes con TB realizaron la confirmación de resistencia a la rifampicina, un porcentaje mayor si se compara con el del 2017 de solo 41%. En 2018, se presentaron 186 mil casos de MDR/RR-TB (TB resistente a la rifampicina), siendo los países con porcentajes mayores al 70% de TB MDR(TB multi-drogo-resistente), Bangladesh, Etiopía, Kazajstán y Myanmar(1).

TB VIH a nivel mundial

El VIH, es el factor de riesgo más importante para la TB, y la TB es la primera causa de muerte entre las personas que viven con VIH. Las personas con VIH tienen entre 20-30 veces mayor probabilidad de desarrollar TB activa, respecto que las personas VIH negativo. La combinación de ambas es letal, dado que una acelera a la otra(38).

En 2018 fallecieron alrededor 251 mil personas (223 mil y 281 mil) con TB asociadas a VIH, siendo el 33% del número total de muertes causadas por VIH/SIDA(1). Los países que presentan mayor porcentaje (85%) de muertes por coinfección por TB/VIH se ubican en las regiones de África y Asia Sudoriental(1).

De los pacientes con TB y coinfección con VIH, el número de muertes bajó rápidamente desde hace 20 años de 624 mil a 251 mil para 2018, siendo una reducción del 60% (de 10 a 3.3 por 100 mil habitantes)(1).

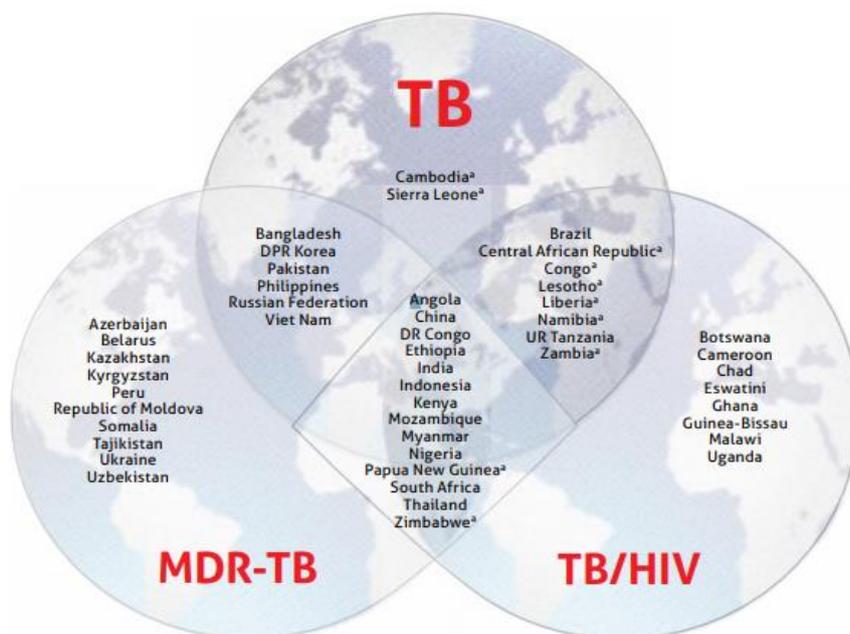
Según la OMS, la diabetes es otra comorbilidad relevante asociada a la TB. Se considera que el 10% de los casos de TB tienen DM. Estudios han sugerido una alta tasa de recaída debido a que la diabetes altera la inmunidad, lo que lleva a

mayores cargas de micobacterias y mayor tiempo de conversión de positivo a negativo de los cultivos/baciloscopias con el tratamiento. También existe mayor falla al tratamiento y de muerte(38).

Otros factores como el consumo de tabaco y el abuso del alcohol y/o las drogas, están siendo cada vez más importantes como factores de riesgo potencialmente asociados a un mayor riesgo de progresión de la infección de TB latente (LTBI) a enfermedad activa, en países de ingresos altos, medios y bajos, por ejemplo las personas con diabetes y las personas fumadoras presentan dos a tres veces más riesgo, así como un resultado del tratamiento menos favorable especialmente en diabéticos(46).

En la figura N°3, se puede observar a los países con alta carga de estos fenómenos que acompañan a la TB, como son los pacientes MDR y la comorbilidad del VIH.

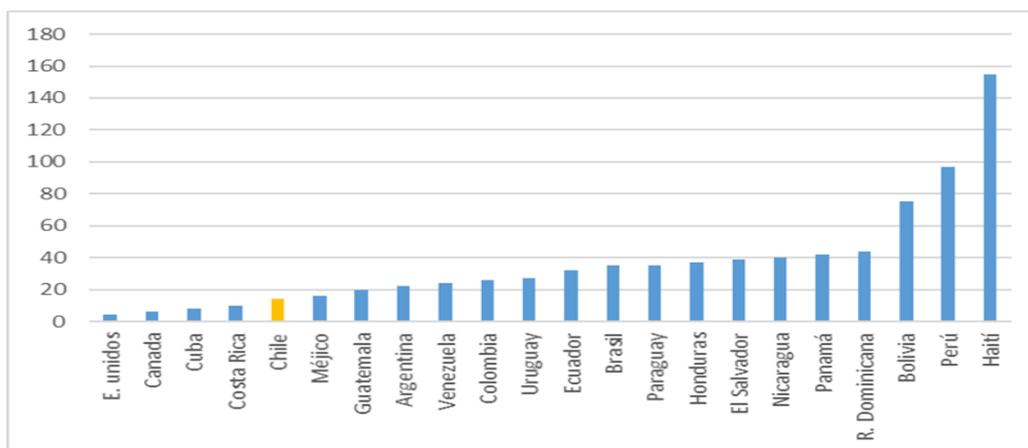
Figura n°3: Países con alta carga de TB, TB-MDR y TB/VIH para el período 2016-2020



1.2.4.2. Situación de la Tuberculosis en las Américas

En las Américas el año 2018, 289 mil personas enfermaron de TB(3% de los casos mundiales)(47), con una tasa de incidencia de 28.7 casos por 100 mil para el año 2018, con tendencia al aumento entre 2017 y 2018 el número de casos aumentó en un 2.5% (8 mil casos más). Las tasas más altas para el 2018 corresponde a Haití(179.8), Perú(121.9) y Bolivia(105.7), por otra parte los países con baja incidencia fueron Jamaica(2.9), Estados Unidos(2.9), Canadá(5.6), Cuba(7.2) y Costa Rica(10.0)(47).

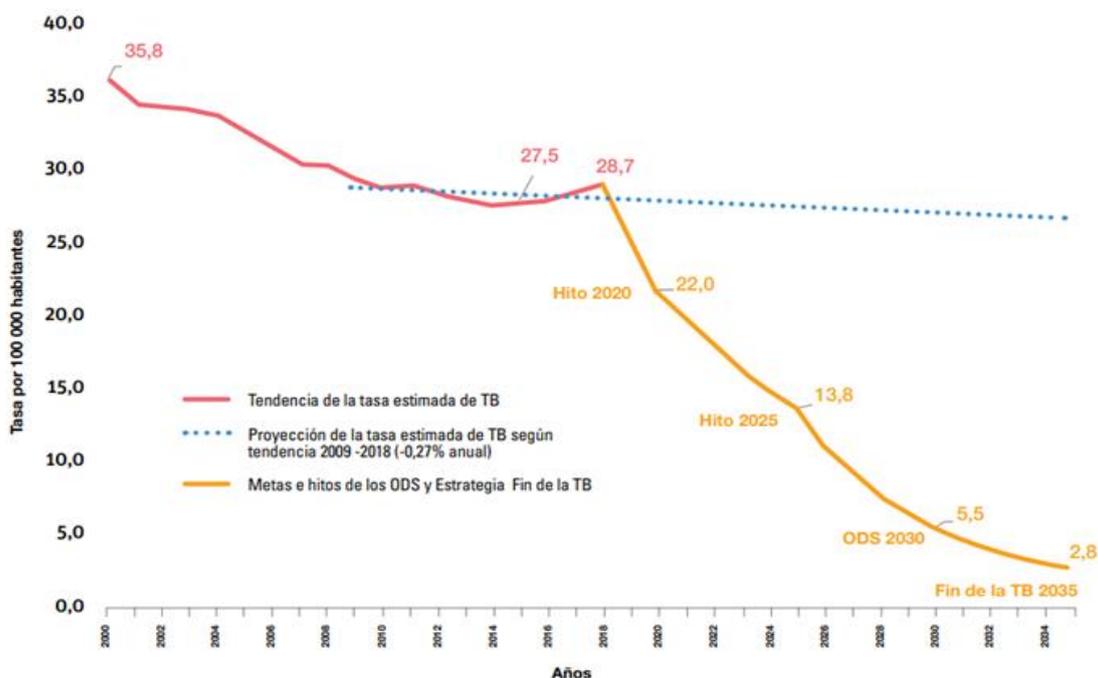
Gráfico n°2: Tasa de morbilidad por TBTF por 100 mil habitantes, por país 2015



Fuente: Informe MINSAL TB 2017

La tasa de incidencia disminuyó muy lentamente entre esos años con un descenso medio de 0.3%, pero en los últimos años se observó un incremento en la prevalencia de un 1.5%. Lograr el hito establecido para el 2020, la reducción debería haber sido de 12% anual desde 2018(47), como se observa en el siguiente gráfico:

Gráfico nº3: Tendencia y proyección de la incidencia estimada de tuberculosis y reducción necesaria para alcanzar los hitos y metas en la Región de las Américas, 2000-2035

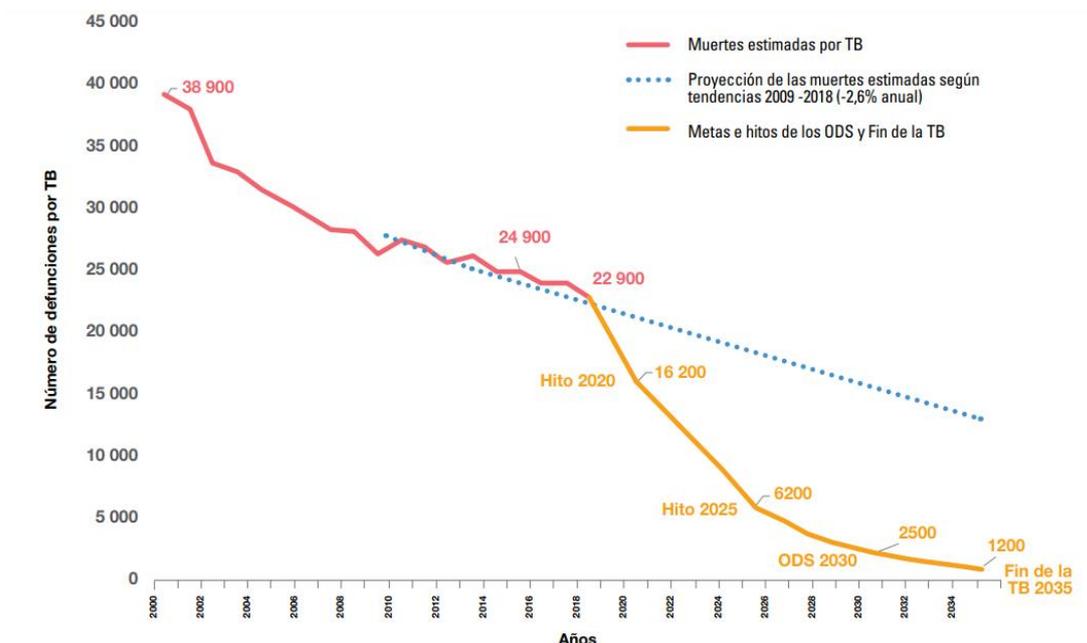


Fuente: Organización Mundial de la Salud sobre la tuberculosis 2019

Con respecto a las muertes entre los años 2009 y 2018, disminuyeron en las Américas un 2,6% al año, pero para lograr el hito del 2020, la tendencia de descenso desde 2018 hubiera tenido que ser de 14% anual(41). Entre 2015 y 2018, la tasa de incidencia cayó un 15% y el número de muertes por TB se redujo en un 24%(1). El gráfico 4, muestra los hitos para el periodo 2000-2035.

Para lograr las metas implica cumplir las normas y hacer uso de las herramientas existentes, complementadas con la cobertura sanitaria universal y de protección social(45). Lamentablemente, no todos los países poseen esta cobertura.

Gráfico nº4: Tendencia y proyección del número de muertes estimadas por TB y reducción necesaria para alcanzar los hitos y metas de la Región de las Américas, 2000-2035



Fuente: Organización Mundial de la Salud sobre la tuberculosis 2019

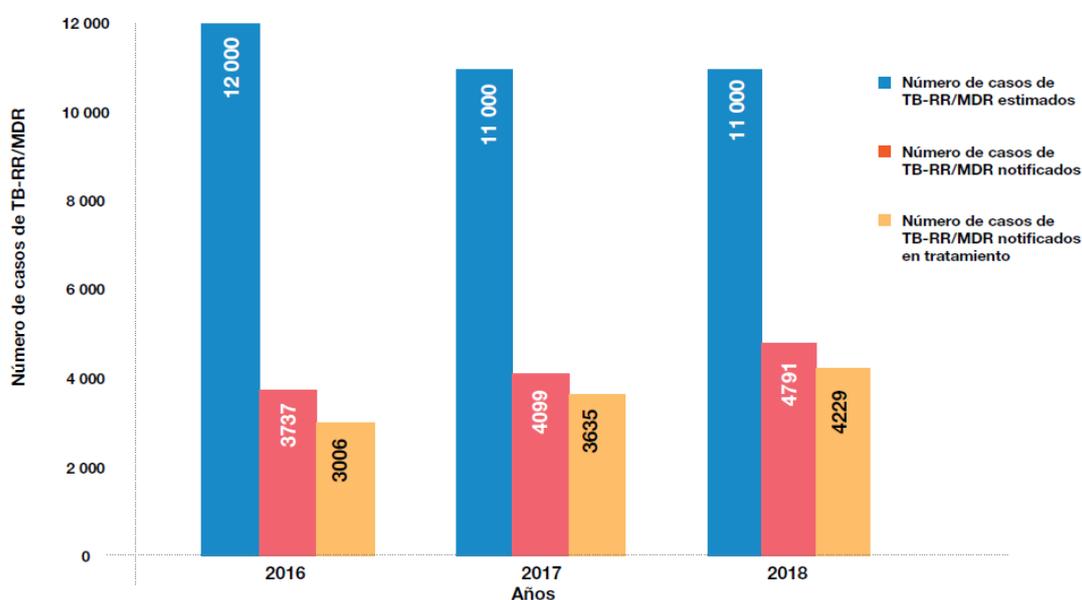
TB RR/MDR en las Américas

No se quedan atrás los casos en las Américas de TB-RR/MDR, se estima que en 2018 un 2.5% de los casos nuevos y un 12% de los antes tratados, tenían resistencia a la Rifampicina, lo que se estima en 11 mil casos incidentes, de los cuales 8.800(83%) eran TB-MDR(47), de estos solo un 43%(4.791) de los casos estimados fueron detectados, a pesar de la introducción de métodos rápidos de detección de resistencia, se mantiene una brecha entre los casos estimados y los detectados, de los cuales hay un 11.6% que no ha iniciado tratamiento(47).

Los países que concentraron el 86.7% del total de casos resistentes estimados en la región para el 2018, fueron Brasil y Perú, con un 50% de todos los casos(47).

Se sabe que la condición de MDR de una cepa de *Mycobacterium tuberculosis*, hace difícil su control terapéutico, por lo una persona bacilífera podría propagar esta cepa resistente. Además, en el 2018, se notificaron 150 casos de TB-XDR (TB extensivamente drogo-resistente), en 16 países, que realizaron pruebas de sensibilidad a drogas de 2ª línea, lamentablemente, el éxito en los tratamientos para cepas resistentes está por debajo de las metas establecidas(47), como lo podemos ver en el gráfico siguiente:

Gráfico n°5: Casos estimados y notificados de TB-RR/TB-MDR, Región de las Américas, 2016-2018



Fuente: Tuberculosis en las Américas, Informe regional 2019

TB-VIH en las Américas

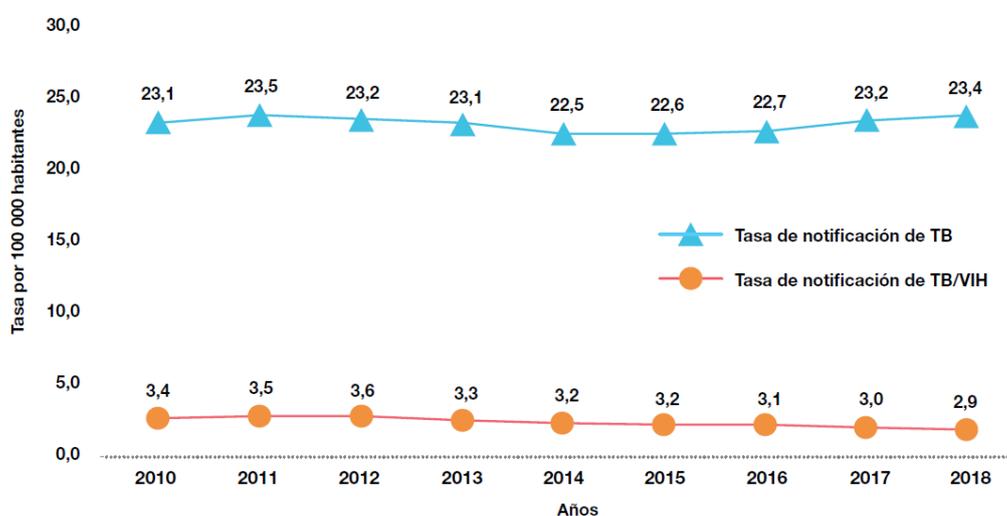
El año 2017, se estimó que 29 mil casos de TB estuvieron asociados a VIH(10%), lo que representó una tasa de coinfección TB/VIH de 2.0 casos por cada 100 mil habitantes(47). Desde 2012 existe la tendencia al descenso con una reducción anual del 3.3%(47).

El 70% de los casos con TB/VIH, estarían en 5 países: Brasil, México, Haití, Colombia y Perú, pero es en los países del caribe donde la epidemia del VIH se ha visto mayor representada respecto al resto de países de las Américas, Belice(33.6%), República Dominicana(25%) y Jamaica(23.3%), que superan el porcentaje de las Américas con un 10.1%. Cabe señalar que de los notificados con TB, solo un 82.2% logró conocer su coinfección(47).

Los resultados de la cohorte de casos TB/VIH, se han mantenido estables respecto a mortalidad, pérdida de seguimiento y no evaluados en los últimos 4 años, lamentablemente en 2018 la proporción de casos de coinfección por TB/VIH detectados con respecto a la estimación fue de un 69%, y el porcentaje de los casos detectados que recibió tratamiento fue solo del 61%, manteniéndose esto desde 2015(47).

Entre los pacientes con coinfección la mortalidad es casi del 20%, el triple de los casos nuevos y el porcentaje de recaídas es del 7%. Sin embargo, el éxito del tratamiento aún es bajo (54%)(47). En el gráfico n°6, podemos observar la tasa de incidencia de TB y de coinfección con VIH.

Gráfico n°6: Tendencia de la tasa de incidencia notificada de TB, total de casos y coinfección por TB/VIH, Región de las Américas, 2010-2018



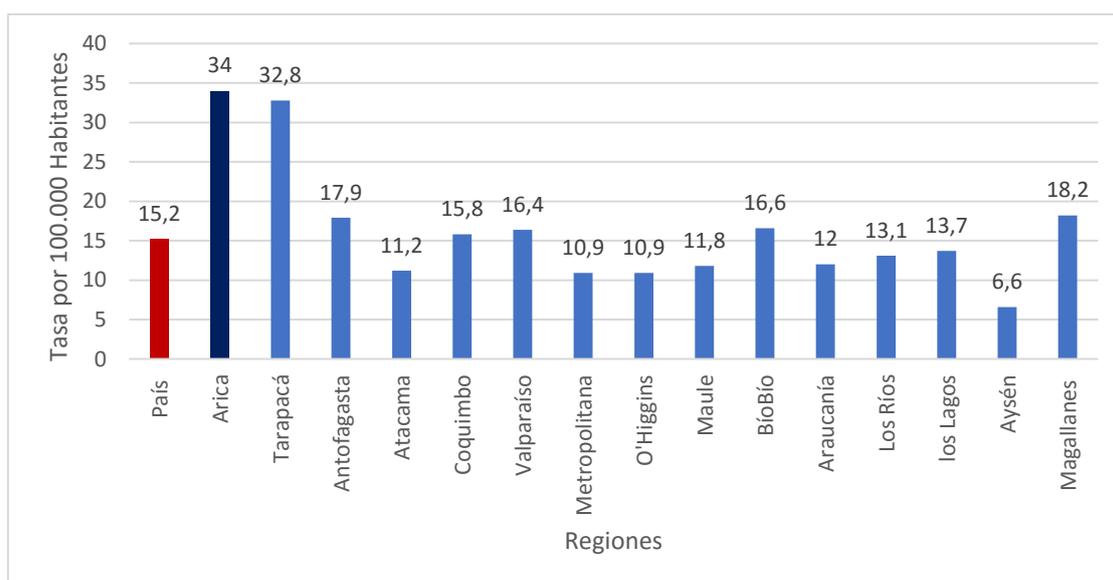
Fuente: Tuberculosis en las Américas, Informe regional 2019

1.2.4.3. Situación de la Tuberculosis en Chile

La TB en Chile en lo que respecta a carga de enfermedad, se ubica en el lugar 41 medido con el índice AVISA (del inglés *Dalys*) que contiene; los años de vida perdidos por muerte prematura (AVPM) y los años de vida perdidos por discapacidad (AVPD)(48).

Cada año, se diagnostican y tratan alrededor de 2.900 casos y fallecen 350 casos(22)(49)(50). La tasa de morbilidad para 2018 fue de 15.7 x 100 mil y la cifra de letalidad fue de 11.1% en el 2019(22), dos veces la recomendada por la OMS(5%)(1). Aunque estas cifras representan el total nacional, las realidades regionales son muy heterogéneas. Gráfico7.

Gráfico n°7: Tasa de morbilidad (Casos nuevos y recaídas) e incidencia (casos nuevos) de tuberculosis. Chile 2010-2019

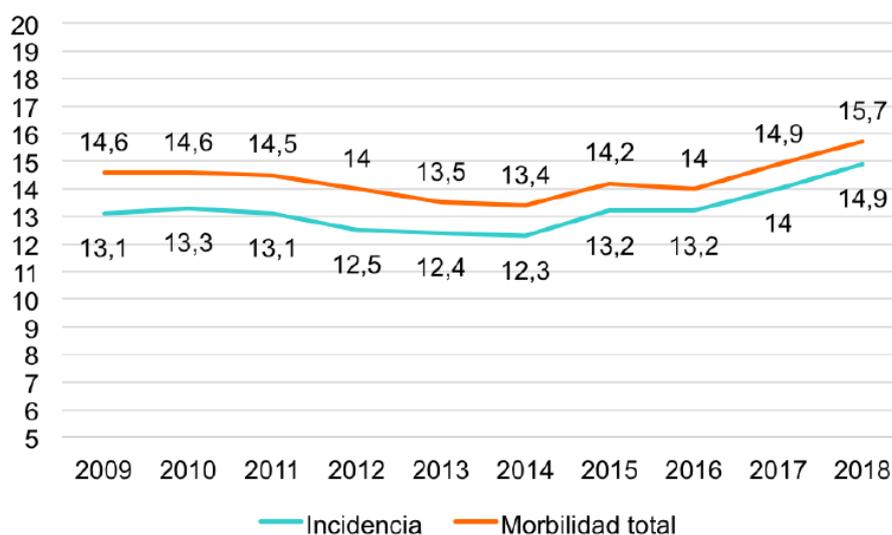


Fuente: Departamento de estadística e información en salud 2019

La tasa de incidencia había tenido un tendencia declinante sostenida, de 7.5% anual entre los años 1996 y 2000 y de 4.2% en el período 2005-2010, pero a partir del 2010 el descenso fue de 1,3% anual, dato inferior al promedio de disminución a nivel mundial(2.2%)(51). Además desde 2015, ésta tasa viene experimentado un leve incremento(51)(52). Gráfico 8.

Este incremento se ha relacionado con la presencia de grupos de riesgo, como pacientes con VIH, los cambios demográficos a raíz de los movimientos migratorios observados con mayor énfasis en los últimos años en el país(50) y del aumento en la pirámide poblacional de adultos mayores. Así como a los alcohólicos y drogadictos entre otros. Si bien estos grupos han influenciado en parte en la epidemiología de la TB, la mayor responsabilidad se relaciona con el deterioro de las actividades operacionales del programa, especialmente la relajación del programa en la búsqueda de tosedores crónicos que permiten que el paciente este por mayor tiempo contagiando(9).

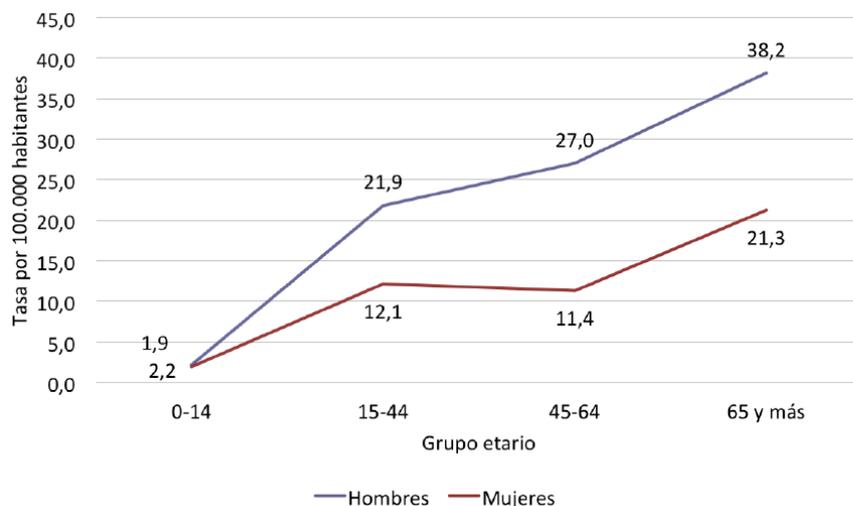
Gráfico n°8: Tasa de morbilidad e incidencia de TB, Chile 2010-2018.



Fuente: Informe MINSAL TB 2018

La mayor proporción de casos es en hombres (63.8%) con una razón de 1.87 veces respecto a la femenina. Respecto a la edad, se puede observar que la magnitud de la tasa aumenta conforme avanza la edad(22). Gráfico 9.

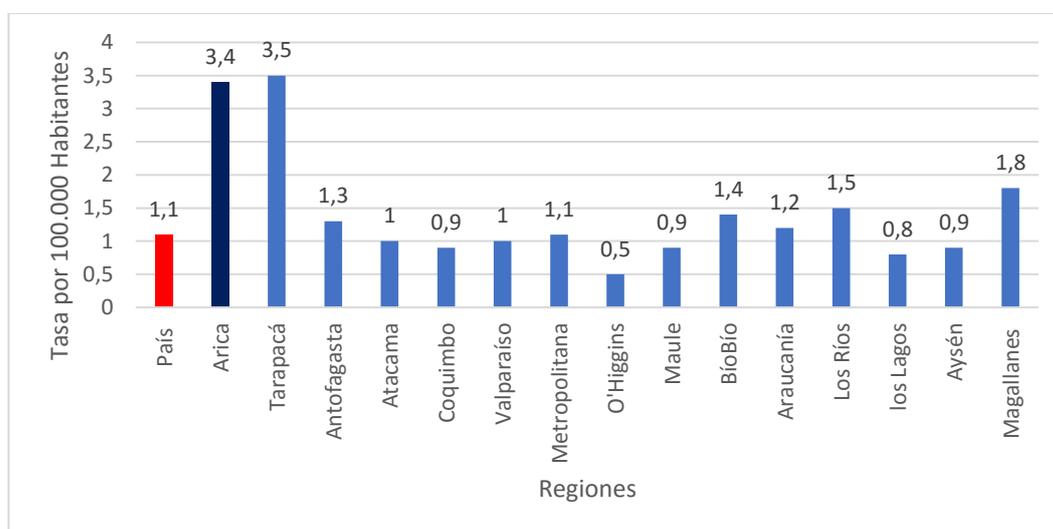
Gráfico n°9: Tasa de incidencia de TB por edad y sexo, 2018.



Fuente: Informe MINSAL TB 2018

La tasa de mortalidad también se distribuye de manera heterogénea, observándose que en Arica y Parinacota la tasa es de 3.4 por 100.000, 3.5 veces la tasa de mortalidad del país para el mismo año(1.1 por 100 mil habitantes)(22). Gráfico 10.

Gráfico n°10: Tasa mortalidad específica por TB por región, año 2017



Fuente: Departamento de estadística e información en salud 2019

En relación a las metas planteadas por el MINSAL, para el año 2010, se esperaba alcanzar una tasa de incidencia de 10 por 100 mil habitantes, para así entrar en la fase de eliminación avanzada(53). Desafortunadamente esto no fue posible, por el contrario, como ya se mencionó, la tasa se estancó y aumentó ligeramente, por lo que tampoco se logrará alcanzar las metas sanitarias propuestas para 2020, específicamente el objetivo estratégico(OE) 1 en su ítem 2, relacionado a las enfermedades transmisibles, que es eliminar la TB como problema de salud pública(54).

Según el último informe anual del programa de TB, el 74.1% de los pacientes diagnosticados con TB en el año 2019, presentó al menos un factor de riesgo de los señalados en la Tabla 1(22).

Tabla nº1: Proporción de casos de Tuberculosis que pertenecen a grupos de riesgo. Chile 2019

Grupo de riesgo	Nº casos	Proporción (%)
Extranjeros ¹	689	23,7
Mayores de 65 años	596	20,5
Alcoholismo	352	12,1
Drogadicción	327	11,2
Coinfección VIH	279	9,6
Diabetes	242	8,3
Contactos ²	147	5,0
Situación de calle ³	136	4,7
Pueblo indígena ⁴	133	4,6
Otra inmunosupresión	129	4,4
Población privada de libertad	54	1,9
Personal de salud	31	1,4
Residente de hogar	15	0,5

Fuente: Informe MINSAL TB 2019

Respecto a las resistencias antibióticas, es el aumento de casos de TB-MDR, que se define como la resistencia de una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* al menos a dos fármacos de primera línea, en principio Isoniacida y Rifampicina(50). Esto alarma, porque un paciente con TB-MDR puede infectar a un individuo susceptible y este llegar a desarrollar una TB-MDR sin haber tenido historia previa de enfermedad. Según reportes del programa, en Chile la TB-MDR primaria, en pacientes nunca antes tratados, es baja, inferior al 1%, es decir; recaídas, abandonos y fracasos bacteriológicos superan el 20% del total(47). Esta situación sigue empeorando dado que en 2012 se diagnosticó un caso de TB-XDR, siendo aquella cepa de *Mycobacterium tuberculosis* además, de la resistencia a Isoniacida y Rifampicina, hay resistencia a una Quinolona y a un Aminoglucósido (medicamentos utilizados en pacientes con TB MDR, lo que les implica un considerable peor pronóstico(50). En el último informe 2019 se mencionan 115 personas diagnosticadas con algún tipo de resistencias, 50 mono-resistentes a Isoniacida, 35 mono-resistentes a rifampicina y 30 fueron casos de TB-MDR(22).

Ante esta situación la Subsecretaría de Salud Pública de Chile, División Jurídica, modificó la norma técnica sobre el PROCET, cambio el esquema bisemanal de 84 dosis a un esquema trisemanal (98 dosis) que, al igual que el bisemanal, cuenta con dos meses de tratamiento diario de lunes a viernes seguido de una fase de continuación pero esta vez 3 días a la semana (55).

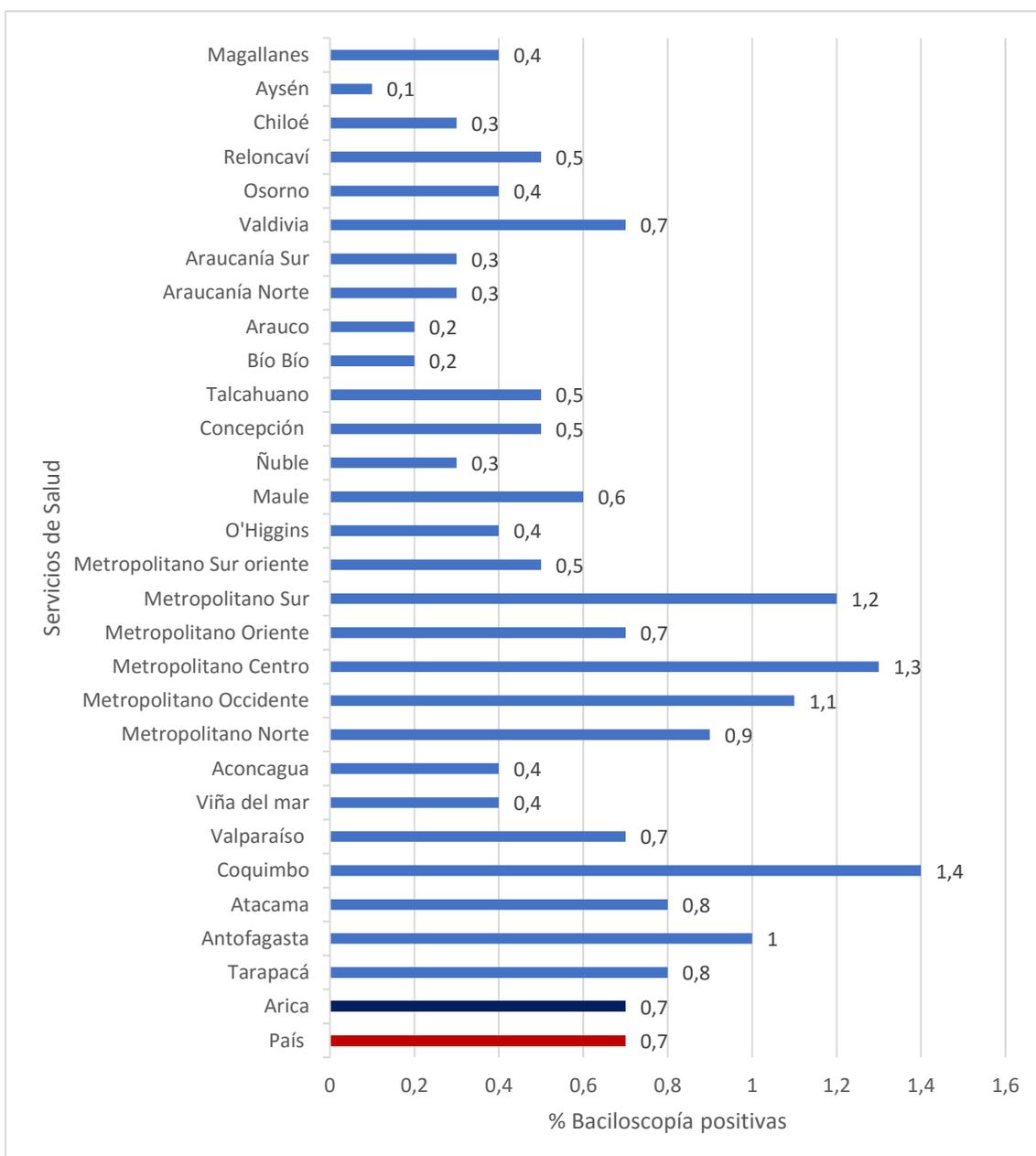
Situación regional de la Tuberculosis en la región de Arica y Parinacota

En Arica y Parinacota la tasa oscila alrededor de 34 casos por 100 mil habitantes(22), lo que equivale al alrededor de 60 casos nuevos por año(22). Históricamente esta región ha estado entre las tres tasas más altas de TB, superando siempre la tasa nacional y manteniéndose los primeros lugares(22)(50), no superando el umbral de eliminación de 20 casos por 100 mil habitantes, de acuerdo a la clasificación de la OMS (1)(22). El Índice de

Pesquisa(IP) fue de 40.4, siendo inferior a lo esperado de 50 Bk (baciloscopía) por 1000 habitantes, pero el doble de lo observado a nivel nacional 20.8(22).

Esta región, también presenta una alta tasa de VIH, lo que podría contribuir al aumento de la TB en el futuro, sumando a la migración en aumento(56).

Gráfico nº11: Índice de pesquisa por Servicio de Salud. Chile, 2019



Fuente: Instituto de Salud Pública y DEIS

1.2.5. Programa nacional de control y eliminación de la Tuberculosis (PROCET).

El PROCET en Chile, funciona desde 1973. La estrategia del programa es el DOTS y consiste en que los programas de TB deben incrementar la búsqueda de tosedores en los diferentes servicios de salud, garantizar diagnóstico gratuito y tratamiento estandarizado, efectivo, también gratuito y supervisado en boca(50).

El programa tiene alcance nacional, descentralizado, cuyas normas y operaciones técnicas se deben cumplir en todos los niveles de la estructura del sistema nacional de servicios de salud y en las secretarías regionales ministeriales (SEREMI) de salud del país. El objetivo del programa es reducir el riesgo de infección, morbilidad y mortalidad por TB en Chile, hasta obtener su eliminación como problema de salud pública. La meta sanitaria era reducir la tasa de incidencia de TB en todas sus formas a menos de 5 casos por 100 mil habitantes, para el 2020(50).

Para alcanzar los objetivos y la meta sanitaria, se debe dar cumplimiento a los siguientes objetivos específicos: cobertura de vacuna BCG en el recién nacido mayor al 95%, localizar y diagnosticar sobre el 90% de la incidencia estimada de los casos pulmonares bacilíferos, por bacteriología directa o cultivo, lograr el 90% de curación de todos los casos diagnosticados de TB, efectuar estudio al 90% de los contactos del caso índice pulmonar confirmado bacteriológicamente y aumentar la tendencia decreciente de la incidencia de casos de TB en todas sus formas, con una reducción anual que permita alcanzar la meta sanitaria(50).

Toda la población que habite el territorio nacional, es beneficiaria de las actividades del programa, independiente de su nacionalidad, condición socio-económica, situación previsional o migratoria(55).

El indicador de detección de casos se mide con el IP, que para el año 2019 fue de 20,8 por cada 1000 consultas médicas a nivel nacional(22), aún lejos de la meta esperada de 50 baciloscopias/1000 consultas en mayores de 15 años.

Diagnóstico

Las técnicas bacteriológicas constan de la Bk y el cultivo, los cuales pueden complementarse con algunas técnicas no bacteriológicas (PCR, Biopsia, Radiografía de tórax, entre otras). La Bk se considera uno de los métodos más rápidos y económicos para el diagnóstico, pero su sensibilidad dependerá directamente a la cantidad de bacilos que el paciente esté expulsando, fluctuando entre un 60 a un 80% de sensibilidad y llegando hasta un 95% de especificidad. La Bk, debe ser acompañada siempre por el cultivo, ya que aquellas Bk que resulten negativas, puede ser por una baja carga bacilar, la cual será pesquisada por el cultivo, ya que este es de gran sensibilidad (99%)(50)(55).

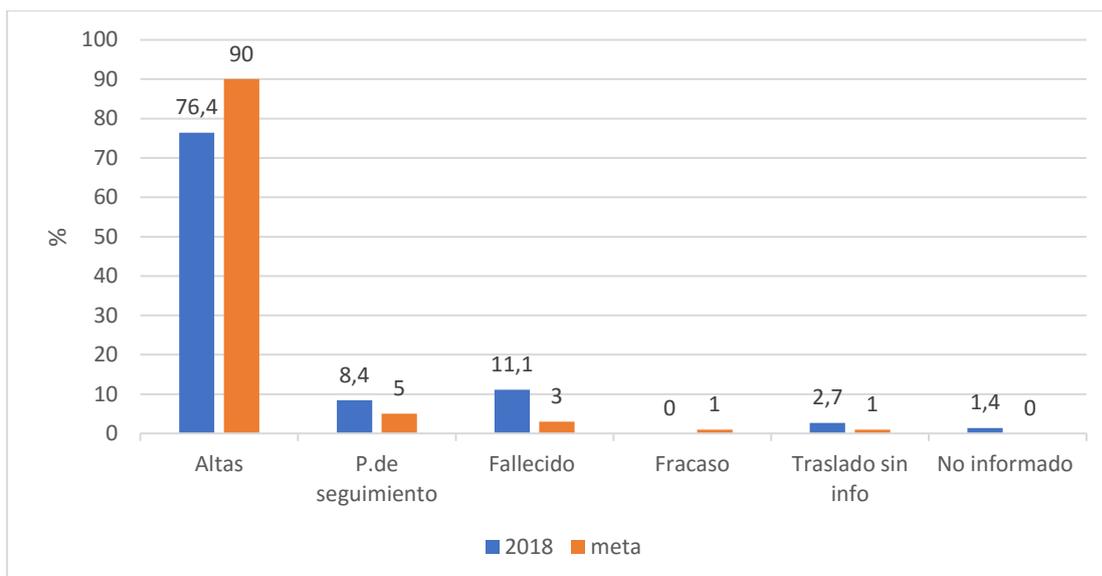
La TB también es posible diagnosticar a través del cuadro clínico, sin embargo, siempre es necesario confirmar la patología demostrando la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, en Chile la proporción de casos confirmados a través de bacteriología es de un 10% en los últimos años(55).

Tratamiento anti-tuberculoso

El esquema de tratamiento depende del tipo de la condición de ingreso, es decir si es nuevo, recaída, abandono recuperado y si presenta o no algún tipo de resistencia antibiótica. El tratamiento es administrado en los servicios de salud (CESFAM) bajo supervisión de un funcionario de la salud. El esquema utilizado para pacientes nuevos es el trisemanal de 6 meses de duración, que involucra una fase de dos meses diaria de lunes a viernes, seguida de una fase de continuación trisemanal por cuatro meses, con controles mensuales de esputo.

Este régimen de tratamiento debe alcanzar un porcentaje de curación del 90% según el programa (50), el 95% según la literatura internacional un 95%(57), según los reportes solo se alcanza el 80%(50).

Gráfico nº12: Condición de egreso (%) de casos de tuberculosis ingresados en 2018. Chile



Fuente: Registro nacional del programa de tuberculosis

1.2.6. Factores asociados a la Endemia

Son múltiples los factores que han influido en la situación de la TB en el mundo que se replican a nivel de Chile, entre los más importantes destacan la pobreza, marginalidad, hacinamiento e inequidad social y pobre acceso a los servicios de salud, factores psicosociales como consumo de drogas, alcohol, tabaco, stress, depresión y los cambios demográficos de la población, el surgimiento de cepas resistentes a tratamientos y la presencia de otras patologías que deprimen el sistema inmunitario como el VIH, y la Diabetes Mellitus.

En Chile el número de casos de VIH aumentó en un 34% según el último informe de ONUSIDA(58). Según la última encuesta nacional de Salud(ENS), el 12.3% tiene sospecha de diabetes, 11.7% tiene consumo riesgoso de alcohol y el 33.3% tiene hábito tabáquico(59). Además las personas mayores de 60 años, los migrantes internacionales y los indígenas, son sectores de la población donde se concentran un importante número de casos(22) y su relación con la TB está dada por las condiciones de vulnerabilidad social, condiciones de salud, escasos ingresos, hacinamiento y exclusión social que se acentúan en estos grupos(60).

1.2.6.1 Factores asociados al retraso diagnóstico/inicio de tratamiento de la Tuberculosis.

El retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento contribuyen al aumento de la transmisibilidad de la TB en el hogar y la comunidad, aumenta el daño pulmonar a largo plazo y el riesgo de resultados adversos al tratamiento(61).

Según la bibliografía consultada se considera un diagnóstico tardío al realizado 4 semanas después de la aparición de síntomas clínicos(62), por el contrario un diagnóstico precoz es considerado al realizado entre 2 a 3 semanas después de la aparición de los síntomas clínicos(15). Por lo tanto, un retraso aceptable se considera entre 3 o 4 semanas(16).

Habitualmente se considera demora total del diagnóstico/inicio de tratamiento a la suma de la demora del paciente y el retraso del sistema de salud(60)(63)(64), existen algunos estudios que lo realizan en función solo del paciente(65), otros consideran más categorías, por ejemplo, en la demora atribuida a los sistemas de salud; la separan en el tiempo de retraso atribuido al médico y al proceso de diagnóstico(5) y otros incluso consideran al retraso del inicio del tratamiento como una categoría aparte después del diagnóstico(11).

Una revisión sistemática publicada en 2009, que incluyó 52 artículos, encontró diferencias de mediana y/o promedio de Retraso Total(RT), en función de los ingresos por país, en los países de bajos ingresos presentaron un RT entre 25 y 185 días, en los países de medianos ingresos entre 4.9 a 162 y los países de altos ingresos entre 2 a 87 días(66). Otra revisión sistemática publicada en 2017 y que incluyó 40 estudios, también mostró grandes diferencias entre distintos países, mostro rangos de días para RT de 30 a 366,5 días, para Retraso Paciente(RP), entre 4 y 199 días y para RSS entre 2 y 128.5 días(67). En Sudamérica, Brasil presentó una mediana para RP de 30, RSS 18 y RT 60 días(63).

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con TB requieren el reconocimiento de los signos y síntomas y la presentación inmediata para el diagnóstico y el tratamiento en un centro de atención médica(68). Sin embargo, muchas veces las personas con signos y síntomas de TB, que se retrasan por lo general, siguen un camino complejo hacia la atención, que incluye la consulta previa con dos o tres proveedores de atención médica antes de llegar al diagnóstico y tratamiento de la TB(69).

Una revisión sistemática realizada en China y publicada en 2013(6), que incluyó 39 estudios, 16 cualitativos y 19 cuantitativos muestra los determinantes principales del retraso. Los estudios cualitativos muestran los determinantes sociodemográficos y económicos, sobre todo la pobreza, la residencia rural, la falta de seguro de salud, el bajo nivel de educación, el estigma y el escaso conocimiento de la TB, los que se atribuyen al paciente, en cambio los

determinantes principales atribuidos a los servicios de salud de salud fueron la limitada disponibilidad de recursos para realizar un diagnóstico precoz, la falta de personal sanitario calificado y las barreras geográficas(6).

Los estudios cuantitativos indicaron que los factores de riesgo para el retraso atribuido al paciente fueron: vivir en las zonas rurales, OR: 1.79 (IC95% 1.62-1.98), ser mujer, OR: 1.94 (IC95% 1.13-3.33) y tener bajo grado de instrucción OR: 2.14 (IC95%1.03-4.47) en cambio los factores asociados al retraso en los servicios de salud fueron acudir como primera atención a los proveedores de la medicina tradicional China, OR: 5.75 (IC95%3.03-10.94) y vivir en zona rural, OR 1.40 (IC95%1.23-1.59). Muchos de estos factores mostrados en el meta-análisis se repiten en diferentes estudios(6).

En la siguiente tabla podemos ver algunas de las variables asociadas en los diferentes estudios internacionales relacionados a retraso diagnóstico.

Tabla nº2: Factores que demoran el tiempo en el diagnóstico, según estudios internacionales

País Autor	Revista Año	RT- RP y RSS Mediana en días (RIC)	N	Factores asociados al RP	Factores asociados al RSS
Etiopia Mesfin M., et al.(70)	BMC Public health 2009	RP= 31(15-90)	924	Femenino OR=1.4(IC95%0.9-1.8) Bk positivo OR=1.4(IC95%1.1-1.9) Menos de 8 años de estudio OR=1.1(IC95%0.77-1.6)	
Francia Tattevin P., et al.(64)	INT J TUBERC LUNG DIS 2012	RT= 68(33-111) RP= 14(0-53) RSS= 25(6-67)	255	Fiebre en el inicio de síntomas OR= 0.42 (IC95% 0.19-0.92) Estar en seguimiento por un médico OR= 0.22 (IC95% 0.08-0.61)	Primer contacto con el hospital OR=0.15 (IC95%0.07-0.35) Tratamiento antibiótico OR=4.37 (IC95%1.81-10.56) No seguro salud OR=2.59 (IC95%1.08-6.21) Astenia al primer contacto de atención médica OR=2.57 (IC95%1.01-6.56)
México Salinas J, et al.(60)	INT J TUBERC LUNG DIS 2012	RP=53.5 (17.7-120) RSS=18.4(5-43)	458 TBP	Baja educación OR=1.32 (IC95% 1.00-1.74) Vivir a más 5 km de la unidad de salud OR=1.33 (IC95%1.02-1.74) Tos más de dos semanas de duración OR=2.79 (IC95%1.64-4.74) Dolor de pecho OR=1.33 (IC95%1.03-1.72) Malnutrición OR=1.84 (IC95%1.23-2.75)	Edad≥46años OR=1.65 (IC95%1.23-2.21) Consulta clínica privada OR=1.93 (IC95%1.35-2.74)
Brasil Nadalon Depointi G., et al.(63)	BMC Infectious Diseases 2013	RT=60(30-90.5) RP=30(7-60) RSS=18(9-39.5)	153 TBP	Consumo de crack OR=4.88 (IC95% 1.05-22.74) Consumo de cocaína OR=6.68 (IC95%1.54-28.9)	Pérdida de peso OR=2.76 (IC95%1.14-6.71) Ser militar OR=5.33 (IC95%1.15-24.56) Fibrosis en Rx de Torax OR=0-12 (IC95%0.02-0.64)
Mozambique Saifodine A., et al.(69)	BMC Public Health 2013	RT=150(91-240) RP=62(28-113) RSS=62(37-120)	622- de ellos 312 fue TBP	Agricultor OR=4-19 (IC95%1.38-12.7) Ir primero curandero tradicional OR=2.36 (IC95%1.28-4.34)	Más de dos visitas a los servicios OR=13.00 (IC95%6.19-27.29) Agricultor OR=4.85 (IC95% 1.47-15.93)

				VIH OR=0.49 (IC95%0.27-0.88) Coexistencia de una enfermedad crónica OR=2.34 (IC95%1.18-4.64)	
Nepal Laohasiriwong, et al.(71)	Hindawi Publishing Corporation Tuberculosis Research and Treatment 2016	RP= 32(11-70)	374 TBP	Menos de 8 años de estudio OR=0.89 (IC95%0.21-3.76) Fiebre OR=1.56 (IC95%0.58-4.20) Consulta privada OR=0.50 (IC95%0.12-2.09)	
Malawi Makwakwa L., et al.(72)	BMC Infectious Diseases 2014	RP=14(7-21) RSS RT=59(26-108) RSS AT=40.5 (21-90)	128	VT educación primaria OR=2.2 (IC95%1.3-3.9) AT más de 3 semanas de tos es un signo de TB OR=3.7 (IC95%1.3-10.7)	VT Primera visita a un centro de salud OR=1.9 (IC95%0.9-3.8) AT Bk negativo OR=6.4 (IC95%1.5-28.3)
Zimbabwe Takarinda, et al.(73)	PLOS one 2015	RP=7 a 60 RSS=7 a 79	1700 artículos	Sexo masculino OR=0.85 (IC95%0.78-0.92) Desempleado OR=1.18 (IC95% 1.07-1.30) Bk positiva OR=1.77 (IC95% 1.07-2.94)	Consultar hospital público OR=0.43 (IC95%0.20-0.91) Ingresos bajos OR=1.13 (IC95%0.80-1.58) Hemoptisis OR=0.78 (IC95%0.42-1.44)
Ethiopia Seid A., Metaferia Y.(74)	BMC Public Health 2018	RP= 30(15-60) RSS= 6(4-8) RT=36(24-64)	390 TB	45 a 54 OR= 1.4(IC95% 0.62-3.25)	Médico general OR=2.57 (IC95% 1.4-4.6)
Colombia Rodriguez D., et al.(75)	Rev Panam Publica 2016	RP=51(27-101)	2545	Baja previsión OR=1.30 (IC95%1.01-1.68)	
Ethiopia Bogale S.-et al.(76)	BMC Infectious Diseases 2017	RP=33.9(SD 14) RSS=5(4-7) RT=41.6(SD16.6)	311	Mas de una consulta $\beta=0.28$ (IC95% .23-0.34) Atención primaria de salud $\beta=0.1$ (IC95%0.07-0.13)	VIH $\beta=-12.62$ (IC95%-20.72-4.53) Mas de una consulta $\beta=7.67$ (IC95%-20.72-4.53)
Etiopia Getnet, et al.(67)	BMC Pulmonary Medicine 2017	RT=30-366-5(44-77-8) RP=4-199(15-50) RSS=2-128-5(12-34)	18-975	Alfabetización OR=1.5(IC95%1.1-1.9) Sexo OR=1.08 (IC95%0.95-1.23) Atención por proveedores informales OR=3-0(IC95%2.3-3.9)	

Italia Quattrocchi A., et al.(77)	BMJ 2018	RP= 30 (8-60) RSS= 11(5-33) RT= 45 (25-121)	344	Relacionado al estigma OR=2-3 (IC95%1.06-4.98) Pagar por el transporte OR=2.66 (IC95%1.24-5.74) Pérdida de peso OR=4.66 (IC95%2.16-10.05) Dolor de pecho OR=2.67 (IC95%1.24-6.49)	Extranjero OR=0-5 (IC95% 0.27--0.91) Género femenino OR=0.28 (IC95%0.15-0.53) Búsqueda de atención OR=0.35 (IC95%0.18-0.66)
China Li T., et al(78)	BMC Health Services research 2018	RP=16(6-34) RSS=2(0-6) RT=22(11-41)	7284	Género femenino $\beta=0-11$ (CI95%0.04-0.19) Bk positiva $\beta=0-33$ (CI95%0.19-0.48) Edad entre 15 y 44 años $\beta=-0.23$ (CI95%-0.34--0.12)	Bk positiva $\beta=-0.10$ (CI95%-0.12-0.002) VIH positivo $\beta=-0.04$ (IC95%-0.75-0.67)
Irán Ebrahimi Kalan M., et al.(79)	BMC Public Health 2018	RP=13(0-453) RSS=53(1-726)	185	Empleado OR=5.86 (IC95%1.59-21.64) Hospital público OR=2.64 (IC95%1.01-6.85) Mas de 3 consultas OR=2.35 (IC95%1.08-5.11) Masculino OR=2.28 (IC95%1.29-4.39)	Mas de 3 consultas OR=9.44 (IC95%4.50-19.82) Con acceso a servicios de salud OR=3.56 (IC95%1.85-6.83) Diagnóstico errado OR=2.62 (IC95%1.40-4.91)
Etiopia Balew Shiferaw M., et al.(80)	BMC Health Services Research 2019	RP=53.2(7-721) RSS=3.3(7-357)	170	Virgenes al tratamiento OR=2.94 (IC95%1.26-6.84)	Consultar alrededor de 3 veces OR=3.37 (IC95%1.43-8.00)

RT: retraso total, RP: retraso paciente, RSS: retraso servicios de salud

RIC: Rango intercuartílico

N: muestra

OR: Odds Ratio

IC: Intervalo de Confianza

PTB: pacientes con tuberculosis pulmonar

B: Coeficiente

Factores asociados al retraso total

Respecto al RT, se asocia a no acudir a un especialista, al bajo conocimiento de la enfermedad y/o a una mala interpretación de la sintomatología, entre otros (13)(14). Otros factores encontrados es la Bk negativa que retrasa considerablemente el comienzo del tratamiento (lo que demora el cultivo, 30 días)(81), además se considera el sexo femenino y pacientes mayores o con edad igual a 65 años(78), además el VIH y drogadicción(82).

Factores asociados al retraso atribuido al paciente

Un factor asociado al retraso atribuido al paciente es el hecho de que sea un paciente nuevo, lo que lo lleva al desconocimiento de la enfermedad, no así un paciente antes tratado(80), además que no tenga educación o que se automedique, aunque hay bibliografía que menciona el dolor de pecho y los múltiples síntomas como un factor protector al retraso(67)(73).

El desempleo y la hemoptisis se asociaron sistemáticamente con el retraso del paciente(83)(84) y además el hecho de que el paciente sea mayor de 45 años(85) y que sea fumador(86).

Factores asociados al retraso atribuido a los servicios de salud (RSS):

Respecto al RSS, se relaciona a la falta de pericia del especialista por mala interpretación de síntomas y a la falta de acceso a los servicios de salud, entre otras(13)(79). Además podemos agregar que se considera un factor protector el hecho de que el paciente consulte a la atención pública primaria(76) y un factor asociado el hecho que el paciente realice 3 o más visitas al médico y los diagnósticos erróneos previos(76)(78)(79). Una revisión sistemática menciona como factores asociados a este retraso al sexo femenino, el desempleo y las Bk negativas(67).

1.2.6.2. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento de Tuberculosis

La TB, es la causa infecciosa de muerte más frecuente en todo el mundo, aunque cuenta con un tratamiento eficaz, que cura en pocos meses de tratamiento ambulatorio. Desde una perspectiva biomédica, la TB puede curarse y prevenirse(55). Sin embargo, la enfermedad y las muertes relacionadas a la TB persisten, algunos expertos consideran a la falta de cumplimiento del tratamiento el principal desafío para el control de la enfermedad, que ha resultado en una resistencia bacteriana secundaria a los medicamentos(87).

La adherencia al tratamiento de la TB es difícil dado que el tratamiento en sí mismo es un proceso largo, con varios fármacos, que demanda que el paciente acuda a los consultorios de salud y que puede tener efectos secundarios, sumado a ello la rápida desaparición de los síntomas(55).

Las consecuencias de una ingesta incompleta y/o irregular es que puede dar lugar a recaídas y contribuir al aumento de la morbilidad, la mortalidad, el costo, duración de la terapia y resistencia a los medicamentos, tanto a nivel individual como comunitario(17).

Internacionalmente existen diferentes formas medición de la prevalencia de la no-adherencia. En Chile solo se considera la pérdida de dosis de mínimo 30 días consecutivos, a lo que llaman abandono al tratamiento(55), Los estudios realizados en estos pacientes, muestran diversos factores asociados, como: lugar de origen, olvido, la presencia de comorbilidad(88), el estar trabajando(89). reacciones adversas(90)(91)(92), el sexo masculino(90)(93)(94)(95), ser extranjero y la edad(17)(96), falta de conocimiento de la importancia de un tratamiento, ser trabajador sexual(97), abuso de sustancias como alcohol(98)(99) y drogas(87)(91), vivir solo(100)(101). Otro observó que los pacientes tienen siete veces más probabilidades de ser no adherente a los medicamentos antituberculosos en la fase de continuación que en la fase diaria (OR:6.95, IC95% 1.81-26.73)(102).

En Chile, las principales causas a que se atribuye al abandono y a la no adherencia son, la mala atención al paciente, la escasa información sobre la enfermedad y la importancia del tratamiento, las largas esperas y los horarios inadecuados para el paciente(18)(19)(90)(103).

La mayoría de artículos estudia el abandono y los factores asociados al mismo, sin embargo, antes de llegar a abandonar el paciente pasa por un período de inasistencias esporádicas, el cual es interesante de medir, dado que prolonga el tiempo de tratamiento, favorece la replicación y mutación del bacilo y conduce a fracaso del tratamiento, aparición de resistencias y recaída de la enfermedad(6)(102).

El paciente es un ser activo y como tal, puede decidir tomar o no el tratamiento(104), o hacerlo de forma discontinua, este comportamiento del paciente frente al tratamiento depende de factores, tales como, antecedentes socio-económico-culturales, beneficios percibidos para la salud y la experiencia subjetiva de la enfermedad(104).

Tabla nº3 Factores que se asocian a la no adherencia al tratamiento según artículos internacionales

País Autor	Revista Año	N	Factores asociados a la no adherencia al tratamiento
Russia Gelmanova IY.,et al.(104)	Bulletin of the World Health Organization 2007	237	Consumo de alcohol OR=6.35(IC95%2.27-17.75) Consumo de drogas OR=11.20(CI95%2.55-49.17) Bk positiva OR=3.28(CI95%1.24-5.57)
España Sanz B.,et al.(94)	Gac Sanit 2009	296	Masculino OR=0.18(IC95%0.03-0.95) Que viva acompañado OR=0.23(IC95%0.08-0.66)
India Kulkarni PY.,et al.(17)	Annals of Medical and Health Sciences Research 2013	157	Masculino β = -1.7(IC95%-3.3-0.11) Ocupación β =0.64(IC95%-0.42-1.71) Fuma β =0.89(IC95%-2.07-0.27) Consume alcohol β =-0.63(IC95%-2.09-0.82)
Etiopia Awoke Adane A.,et al.(102)	Plos ONE 2013	280	VIH OR=4.06(IC95%1.7-9.7) Fase de continuación OR=6.95(IC95%1.81-26.73)
Etiopia Teshfahuneygn G.,et al.(92)	BMC Res Notes 2015	120	VIH OR=2.1(CI95%1.5-3.0) Bk positiva OR=2.0(CI95%1.5-2.8) Antes tratados OR=2.6(IC95%1.5-3.7)
Argentina Herrero B.,et al.(93)	Rev Bras Epidemiol 2015	193	Control médico en el hospital OR=3.4(IC95%1.1-10.0) Problemas al costear viaje al servicio OR=2.5(IC95%1.1-5.9) Masculino OR=2.8(IC95%1.2-6.7)
Kenya Wandeba A., et al (105)	Pan African Medical Journal 2015	252	Consumo de alcohol OR=3.3(IC95%1.72-6.23)
South Africa Kigosi G.,et al.(95)	International Journal of Infectious Diseases 2017	7980	Femenino OR=2.0(IC95%1.85-2.25) VIH OR=0.6(IC95%0.46-0.57)
Etiopia Teshome Woimo T.,et al.(18)	BMC Public Health 2017	261	Masculino OR=1.2(IC95%0.7-2.0) Mayores de 45 años OR=1.3(IC95%0.6-3.1)
Etiopia Mekonnen H.,et al.(89)	BMC Research Notes 2018	314	En fase de continuación OR=2.27 (IC95% 1.54- 5.94) Comorbilidad OR=6.22(IC95%2.21-17.48) Consumo alcohol OR=5.03(IC95%1.54-16.40)
Indonesia Ruru Y.,et al.(106)	Global Health Action 2018	Casos 81 Controles 183	No usar DFC OR=3.8(IC95%1.2-12)
Burkina Faso Diallo A, et al.(88)	Pan African Medical Journal 2018	381	VIH OR= 1.4(IC95% 0.5-4.2)

OR Odd Ratio, IC Intervalo de Confianza

1.3 JUSTIFICACIÓN

Los estudios de TB en la zona norte de Chile (entre ellas la Región de Arica y Parinacota), son muy escasos, a pesar de presentar altas tasas de la enfermedad por varias décadas, siempre superando la media nacional, siguen sin haber estudios que expliquen este fenómeno. A la fecha no existen estudios que evalúen la demora diagnóstica y la no adherencia, en Chile y menos en Arica, zona fronteriza con alto movimiento entre países vecinos y que presentan alta prevalencia de TB.

Este estudio aporta evidencia científica sobre el tiempo en días de retraso desde la aparición de síntomas hasta el diagnóstico/tratamiento, el retraso atribuido al paciente y a los servicios de salud y los factores asociados. En un segundo estudio se describe la prevalencia de no-adherencia y los factores asociados. Ambos estudios aportan información novedosa relacionado con el pronóstico y diseminación de la TB para la región y el país. Este tipo de información es de gran utilidad para el manejo y control de la TB y la toma de decisiones por parte de las autoridades pertinentes del programa nacional de control y eliminación de la TB en Arica y la región.

La pertinencia de esta tesis se basa en el estudio de los factores que favorecen la endemia de la TB en una zona fronteriza, el diagnóstico rápido y el tratamiento de la TB son esenciales para un programa efectivo de control de la enfermedad. A pesar de que los servicios y medicamentos que se administran de forma gratuita a los pacientes con TB y las estrategias de control están vigentes durante más de dos décadas, el leve incremento de sus tasas en los últimos años, el elevado porcentaje de casos TBP bacilíferos (86%) y la elevada letalidad(12%), evidencian la existencia de retraso diagnóstico/inicio de tratamiento. Por otro lado, la aparición creciente y constante de resistencias es un indicador relacionado con la no-adherencia al tratamiento. Ambos problemas reconocidos por los encargados del programa nacional de TB.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1. PREGUNTA E HIPÓTESIS

- ¿Cuál es la mediana en días que se tarda en diagnosticar a los pacientes con tuberculosis en los cinco centros de Salud de Arica y cuáles son los factores asociados al retraso atribuido al paciente, servicios de salud y total?.
- ¿Cuáles son los factores asociados a la no-adherencia en Arica, Chile?.

Las Hipótesis planteadas fueron:

- La mediana en días de retraso diagnóstico/inicio de tratamiento en los pacientes con tuberculosis pulmonar de la ciudad de Arica (Región de Arica y Parinacota), están en el mismo orden de magnitud que las medianas observadas en otros estudios similares (igual o superior 30 días), así como los factores asociados.
- La prevalencia de no-adherencia al tratamiento es superior al 10% y se asocia a factores sociodemográficos.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1.Objetivos Generales

- Determinar el tiempo en días que transcurre desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico/inicio de tratamiento y los factores que influyen en el retraso en adultos atendidos en los Centros de Salud Familiar en Arica, Chile.
- Identificar factores asociados a la no-adherencia al tratamiento Antituberculoso, de los pacientes con tuberculosis atendidos en los Centros de Salud Familiar en Arica, Chile.

2.2.2.Objetivos Específicos

- Describir las características socio demográficas y de salud de los participantes del estudio.
- Estimar la mediana en días de retraso diagnóstico atribuido al paciente, a los servicios de salud y retraso total.
- Determinar los factores asociados al retraso total, atribuido al paciente y a los servicios de salud.
- Estimar la prevalencia de la no-adherencia según características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.
- Determinar los factores asociados a la no adherencia al tratamiento

2.3. MÉTODOS

2.3.1 Diseño de estudio:

Estudio de tipo observacional.

2.3.2 Lugar de Estudio:

Chile es un país, ubicado en América latina, en el hemisferio sur, se divide en Chile continental con una superficie de 756.770 km² (99.98% de la superficie total del país), Chile Insular y además del territorio antártico chileno(107). Su población es de aproximadamente 19 millones de habitantes(108). Limita al norte con Perú, al este con Bolivia en la parte norte y con Argentina en el resto del territorio, al oeste con el océano pacífico y al sur con el continente antártico(107). Políticamente está dividido en 16 regiones y estas a la vez en provincias y comunas desde la I región de Tarapacá, hasta la XVI región de Ñuble, la región incluida en el estudio es la XV Región de Arica y Parinacota, ubicada en el norte de Chile(109). El clima de la zona norte de Chile es netamente desértico, variando entre desértico costero, desértico interior, desértico marginal y desértico de estepa, esto hace que su vegetación sea muy variada al igual de sus temperaturas, además estas regiones se encuentran ancladas en el desierto más árido del mundo el Desierto de Atacama(110).

Región de Arica y Parinacota

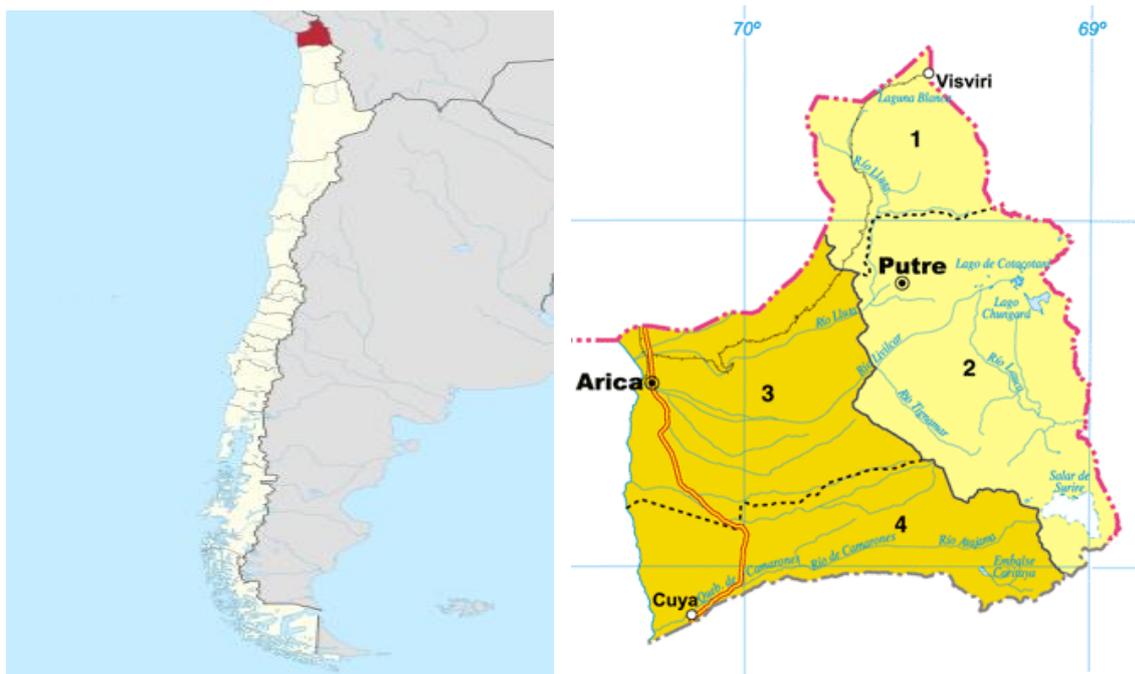
La Región de Arica y Parinacota es la que se encuentra más al norte del país, limita al norte con Perú, al este con Bolivia, al oeste con el océano pacífico(111) y al sur con la región de Tarapacá, su capital regional es la ciudad de Arica(109). Está ubicada a más de 2.000 kilómetros de la capital del país; a 300 kilómetros de la capital regional contigua (Iquique) y a solo a 60 kilómetros de la ciudad de Tacna, Perú.

Tiene 239.126 habitantes, siendo una de las regiones menos pobladas del país y que concentra la mayoría de la población Aymara e inmigración desde Perú y Bolivia(112), ambos países representan aproximadamente 12 mil habitantes, siendo un 5.8% de la población. En los últimos años, la inmigración se ha diversificado, con la llegada de inmigrantes de países del Caribe como Colombia y Venezuela(112). Ambas poblaciones Indígenas e inmigrantes son grupo claves en la TB por las condiciones de vulnerabilidad en la que se encuentran(22)(52).

El índice de Actividad Económica, indicó que esta región aumentó un 3.5% en la actividad económica para el primer semestre de 2018, siendo la octava con mayor incremento a nivel nacional, sus actividades económicas se basan en la pesca, el comercio y agricultura en zonas áridas(112).

La ciudad de Arica, donde se llevó a cabo el estudio, consta de 5 Centros de Salud Familiar dependientes de la Dirección de Salud Municipal (DISAM), los cuales son Dr. Amador Neghme, Dr. Víctor Bertín Soto, E.U. Iris Veliz Hume, Dr. Remigio Sapunar y Eugenio Petrucelli y es aquí donde se atiende la gran mayoría de pacientes que pertenecen al PROCET.

Figura nº4: Ubicación de la Región de Arica y Parinacota



Fuente: www.educarchile.cl

2.3.3. Población y muestra de estudio

Personas de 18 y más años, diagnosticados y tratados en el programa de TB de los cinco centros de salud de Arica.

Se incluyeron casos de TB confirmada en todas sus formas y se excluyeron los pacientes MDR, pacientes trasladados y con fichas extraviadas.

La muestra estuvo determinada por el número de participantes que aceptaron participar de forma voluntaria en el periodo de estudio. El período de recopilación de datos fue desde el 02 de enero de 2014, hasta el 31 de julio de 2016.

2.3.4. Técnicas de recolección y fuentes de información.

2.3.4.1. Instrumento de recogida de datos

Se utilizó un cuestionario elaborado para el estudio en base a otros cuestionarios utilizados en otros contextos latinoamericanos en Perú(113), Ecuador(114) y México(60). El cuestionario incluyó, datos sociodemográficos, personales y antecedentes de diagnóstico y tratamiento.

El tiempo estimado de aplicación de la encuesta fue de 15-20 minutos.

Todos los pacientes que respondieron el cuestionario, primerio debían leer y firmar el consentimiento informado.

2.3.4.2. Tarjetas de tratamiento de TB

Las tarjetas de tratamiento, fue otra fuente de información que forma parte de los registros del programa Nacional de Control y Eliminación de la TB en Chile, donde además de datos sociodemográficos y antecedentes de diagnóstico se registran las dosis, inasistencias y abandono al tratamiento.

La revisión de dicha información fue autorizada por los pacientes.

La aplicación de la encuesta y la revisión de las tarjetas de tratamiento se llevó a cabo mientras que el paciente tomaba su tratamiento en su correspondiente Centro de Salud Familiar (CESFAM) y acompañado del personal de salud.

2.3.5. De las variables incluidas en el estudio

2.3.5.1. Variables Dependiente o Respuesta

Internacionalmente, el retraso se ha medido en promedio o mediana de días.

1. Retraso diagnóstico Total (RT)

Se consideró el tiempo en días que transcurre entre el inicio de síntomas y la confirmación diagnóstica/inicio del tratamiento. Se consideró retraso al tiempo mayor a 30 días.

Retraso atribuido al paciente (RP)

Se considera al tiempo en días, que transcurren desde el inicio de los síntomas hasta la fecha en que el paciente realizó la primera consulta.

Retraso atribuido al servicio de salud (RSS)

Es el tiempo en días, que transcurre desde la primera consulta realizada por el paciente y el inicio del tratamiento. Se espera que, una vez que el paciente consulta, la confirmación diagnóstica no tarde más allá de 18 a 21 días(60)(115).

$$\mathbf{RT = RP + RSS}$$

2. No-Adherencia al tratamiento

Variable dicotómica nominal. Se consideró no-adherente al tratamiento, al paciente que no asiste al menos 10% de las dosis, tanto en fase de inicio o fase de continuación. (55)(90).

2.3.5.2. Variables Independientes

A.1. Variables Socio Demográficas

a. EDAD

Se estudió, como variable continua, habiendo pacientes desde los 18 años hasta más de los 80 años. Luego se recodificó en dicotómica 1) 18-44 años y 2) 45 años y más.

b. SEXO

Variable nominal dicotómica, masculino y femenino. Se analizó como variable categórica.

c. NIVEL EDUCACIONAL

Se toma como variable nominal categórica, en donde se encuentran analfabetos, educación primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa y educación superior completa o incompleta. Sin embargo; debido al n de la muestra estudiada se recodificó en dos categorías 1). media incompleta o inferior y 2) media completa y superior.

d. PREVISIÓN SOCIAL

La sigla FONASA, significa Fondo Nacional de Salud, que atiende a los ciudadanos chilenos o extranjeros que estén inscritos. Según su remuneración mensual, se clasifica en cuatro FONASA A, B, C y D. Los que pertenecen al tramo A son ciudadanos sin contrato ni remuneraciones estables, ellos tienen el derecho a recibir atención de salud gratuita en los servicios públicos de salud. FONASA B, pertenecen ciudadanos con remuneración mensual menor al sueldo mínimo de \$257.500 mensuales, también reciben atención en salud totalmente gratuita; FONASA C, el ciudadano tiene un ingreso mensual entre \$257.501 y \$375.950, recibe una bonificación para la atención en salud pero no gratuidad, realiza un copago del 10%, excepto aquellos/as que tenga 3 o más hijos bajo su cuidado, FONASA D, pertenecen los ciudadanos que reciba de remuneración mensual mayor a \$375.95, deben realizar un copago de 20% por la atención de

salud. Además, se agrega una quinta categoría donde se incluye la salud privada o ISAPRE (Institución de salud previsional) y CAPREDENA (Caja de previsión de defensa nacional) como otros.

Se categorizó como FONASA A y Otras categorías (FONASA B, C y D).

e. ESTADO CIVIL

Variable cualitativa nominal, donde se determina si el paciente es casado, viudo, divorciado, soltero o conviviente. Se recodifica en vive solo o no.

f. TRABAJA

Variable dicotómica. Personas que refirieron estar desarrollando una actividad laboral remunerada o no.

g.- INFORMAL

Variable dicotómica. De las personas que trabajan, aquellos que trabajan a destajo, sin imposiciones.

h. PERTENENCIA INDÍGENA

Variable dicotómica. Autoapreciación de pertenecer o no a un pueblo originario. En el norte el pueblo que predomina son los Aymara.

i. INMIGRANTE

Variable dicotómica. La zona norte de Chile, por ser zona limítrofe, existe una población inmigrante especialmente de los países vecinos Perú y Bolivia.

A.2. Variables Clínicas

a. PRESENTO TOS

Variable dicotómica nominal, se obtiene la información preguntándole al paciente con respecto a su sintomatología si presentó o no tos antes del diagnóstico de TBP.

b. TOS CON SANGRE

Variable dicotómica nominal, determina si el paciente tosió con sangre o no en alguna oportunidad antes de ser diagnosticado.

c. SUDOR NOCTURNO

Variable dicotómica, la presencia de sudoración nocturna o no, antes de ser diagnosticado.

d. FALTA DE APETITO

Variable dicotómica. La falta de apetito o no como síntoma de la enfermedad antes de ser diagnosticado.

e. ASTENIA

Variable dicotómica. Si el paciente presentó o no cansancio como síntoma de la enfermedad.

f. FIEBRE

Variable dicotómica nominal, presencia o ausencia de fiebre durante la sintomatología primaria de la enfermedad.

g. DOLOR DE PECHO

Variable dicotómica, si el paciente presentó dolor en el pecho o no al respirar como síntoma antes de ser diagnosticado con TBP.

h. PÉRDIDA DE PESO

Variable dicotómica, la presencia de pérdida peso antes de ser diagnosticado.

i. VIH

Variable dicotómica. Si el paciente ha sido diagnosticado de VIH.

j. DIABETES MELLITUS

Variable dicotómica. Si tiene diagnóstico de diabetes o no.

k. COMORBILIDAD

Variable dicotómica, si tiene diagnóstico de otras enfermedades diferente de VIH y diabetes.

l. AUTOMEDICACIÓN

Variable dicotómica, si el paciente tomó medicamentos por cuenta propia frente a la presencia de síntomas.

m. DIAGNÓSTICO

Variable dicotómica, si el diagnóstico fue por Baciloscopia u otro método.

n. CASO NUEVO

Variable dicotómica, si es que el paciente presenta la TB como primer episodio o sea virgen al tratamiento o que sea un paciente con episodios de TB anteriores o sea antes tratado.

o. ATENCIÓN EN SERVICIO PÚBLICO

Variable dicotómica nominal, se refiere al personal del área de la salud que atiende al paciente, si es servicio público o privado.

p. N° DE CONSULTAS

Variable dicotómica nominal, número de consultas que realizó el paciente para poder obtener el diagnóstico de la TB. Se considera 1 vez o 2 veces o más.

q. ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Variable dicotómica nominal, el paciente dependiendo el momento en que se le diagnostica la TB, recibe tratamiento Bisemanal o Trisemanal. Ya que en el año 2015 el PROCET, cambia la fase de continuación de bisemanal a trisemanal.

A.3. Variables Epidemiológicas

a. CONTACTO TB

Se toma como variable dicotómica nominal. Determina si el paciente, durante su vida estuvo o no en contacto con algún paciente con TBP.

b. REACCIONES ADVERSAS(RAFAS)

Se toma como variable dicotómica nominal, el tratamiento al contar con una gran cantidad de fármacos, tomados a diario o tres veces a la semana, puede producir reacciones adversas de tipo gástrico, hepático, dérmico entre otros. Se le consulta al paciente si presentó o no reacciones adversas.

c. CONSUME ALCOHOL

Variable dicotómica nominal, determina si el paciente consume o no alcohol.

d. CONSUME DROGA

Variable dicotómica nominal, que determina si el paciente consume o no alguna droga ilícita. En Arica el consumo de drogas se relaciona con pasta base y cocaína.

e. HÁBITO TABAQUICO

Variable dicotómica nominal, que determina si el paciente fuma o no.

2.3.6.Criterios éticos

La información que se entrega en esta tesis respeta la ley 19.628 que regula la protección de datos de carácter personal. La manipulación de los cuestionarios, solo fueron realizados por los investigadores.

La información recogida fue codificada, es decir, no está asociada a ningún nombre ni número identificador que pudiera identificar a los participantes, manteniéndose en absoluta reserva los datos personales sensibles de los sujetos.

No presupone riesgo alguno para el ser humano, de acuerdo con lo establecido en la ley 20.120.

Los resultados y conclusiones obtenidas en el presente estudio se presentan con imparcialidad y objetividad científica, los cuales serán publicados y compartidos con el programa de TB en Chile y con los establecimientos de salud para su consideración en futuras acciones en TB.

Finalmente, este proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Tarapacá en Arica y autorizado por la municipalidad de Arica. (Anexo1).

CAPITULO III
ESTUDIO 1
RETRASO DIAGNÓSTICO EN
PACIENTES CON TUBERCULOSIS
PULMONAR
EN UNA ZONA FRONTERIZA, CHILE

RESUMEN

Introducción: El retraso en el diagnóstico/inicio de tratamiento de la tuberculosis pulmonar se asocia a mayor transmisión comunitaria y letalidad. Este estudio evaluó el tiempo de demora y los factores asociados con el diagnóstico/tratamiento de la tuberculosis en adultos de los Centros de Salud municipal en Arica, Chile.

Material y método: Cohorte retrospectiva. La muestra estuvo conformada por 81 pacientes con TBP, con baciloscopia/cultivo positivo, que se atendieron entre enero de 2014 hasta diciembre de 2015. Los datos se recopilaron mediante una encuesta estructurada cara a cara y revisión de registros. La encuesta tuvo una duración promedio de 15 minutos. Para evaluar el efecto de las variables predictoras en los días de retraso, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En una primera etapa se ingresaron las variables que mostraron un valor $p < 0.25$, el supuesto de riesgos proporcionales se comprobó mediante métodos gráficos. Se consideró asociaciones estadísticamente significativas $p < 0,05$ y el software utilizado fue STATA 14.0.

Resultados: La mediana en días de retraso total fue 59 (IQR 33-95), la mediana atribuida al paciente fue de 21 (IQR 8-66) y la mediana atribuido a los servicios de salud fue 10 (IQR 3-36). Los factores relacionados con el retraso paciente fueron la educación, contacto TB y fumar, se asociaron con el retraso del servicio de salud el sexo femenino, consumo de alcohol y droga, realizar más de una consulta y la ocupación. La educación se asoció a retraso total.

Conclusiones: Es importante concientizar sobre los signos y síntomas de la TB y la búsqueda temprana de atención, así como fortalecer la capacidad de los servicios de salud, aumentar la sospecha de TB, abordando los prejuicios y estigmas de la enfermedad, mejorando la coordinación entre los diferentes actores e introduciendo métodos moleculares de diagnóstico.

Palabras clave: Tuberculosis, TB pulmonar, retraso diagnóstico/inicio de tratamiento, retraso total, retraso paciente, retraso servicio de salud, predictores de retraso.

ANTECEDENTES

La Tuberculosis (TB) continúa siendo un importante problema de salud pública en el mundo, pese a los progresos y a la existencia de programas que garantizan el diagnóstico y el tratamiento gratuito, es la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa después del VIH y se estima que cada año ocurren 10 millones de casos nuevos y 1.2 millones de muertes(1).

Cada año un paciente con TB bacilífera, infecta entre 10-20 personas, de ellos un 10% llegará a desarrollar la enfermedad, 5% en los primeros dos años después del contagio y el otro 5% a lo largo de su vida(116). Las personas que presentan signos y síntomas de TB deberían acudir a un centro médico para consultar y realizarse el diagnóstico, y en el caso de tenerla, deberían empezar tratamiento(6)(116). Lamentablemente, este proceso puede ser interrumpido por un retraso en la decisión de visitar un médico(8)(9), retraso en la obtención del diagnóstico(10) y retraso en recibir tratamiento(117). A mayor tiempo de retraso diagnóstico en TB se traduce en aumento de complicaciones, elevada letalidad, mayor carga bacilar en esputo y transmisión comunitaria(22)(118). Además de los costos asociados al paciente familia y sistema de salud(64).

Chile es un país de baja prevalencia con una tasa de 16 casos por 100 mil habitantes, aunque con una letalidad alrededor del 12% que duplica lo recomendado(22). Se distribuye de forma heterogénea, siendo las regiones del norte las de mayor tasa, 30 casos por 100 mil hab.(22). La alta letalidad indica diagnóstico tardío. Internacionalmente se considera retraso al diagnóstico (RT) al realizado cuatro semanas después de la aparición de síntomas clínicos(62) y se ha atribuido al paciente(RP)(119) y a los sistemas de salud(RSS)(79). Existen múltiples estudios de retraso al diagnóstico/inicio de tratamiento(86)(120), que muestran diversos resultados incluidos factores asociados, sin embargo; no existen publicaciones en cuanto a la oportunidad del diagnóstico/inicio de tratamiento en pacientes con TB en nuestro entorno cercano ni en nuestro país, condiciones importantes que influyen en el pronóstico y diseminación de la enfermedad.

OBJETIVOS

Estimar la mediana en días de retraso diagnóstico/tratamiento y sus factores asociados en los pacientes con TBP, atendidos en los servicios municipales de salud de Arica, Chile 2014-2015.

MÉTODO

Diseño y sujetos del estudio

Cohorte retrospectiva, realizado en Arica, región fronteriza de Chile, que limita por el norte con Perú y al este con Bolivia(109). La muestra estuvo conformada por pacientes con Tuberculosis pulmonar (TBP), igual o mayor a 18 años, con TBP confirmada mediante baciloscopía y/o cultivo, que se atendieron en los centros de Salud Familiar municipal (CESFAM) entre 2014 y 2015 y que aceptaron participar voluntariamente, previa información y firma del consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes MDR, pacientes trasladados y con fichas extraviadas.

Recopilación de datos.

Todos los participantes respondieron una encuesta estructurada, que recogió datos socio-demográficos y antecedentes de salud y enfermedad de TB. Además, se revisó la ficha clínica y libro de registro de pacientes con TBP para verificar las fechas. La encuesta tuvo una duración promedio de 10-15 minutos y se realizó durante el tiempo que el paciente tomaba su tratamiento en los centros de salud.

Variables

Se consideró Retraso total (RT); tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico/inicio del tratamiento. Retraso atribuido al paciente (RP); al tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la primera consulta médica y desde la primera consulta hasta el diagnóstico/inicio del tratamiento se consideró retraso atribuido a los servicios de salud (RSS). Las variables de confusión fueron la edad, sexo, escolaridad, previsión de salud,

antecedentes de salud y de TB, entre otros. La previsión de salud en Chile está relacionada con el nivel de ingresos, donde a mayor ingreso mayores posibilidades de elección para la atención.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentaje. Las medidas de tendencia central (media, mediana y rango intercuartílico [IQR]) del RT, RP y RSS. El tiempo de demora se categorizó más de 30 días como límite para el RT según lo recomendado por OMS y el valor de mediana como límite para el RP y el RSS. Un primer análisis consideró, la comparación de las medianas, a través de curvas de supervivencia. Se determinó la existencia de diferencias entre las curvas mediante la prueba de Long Rank (Kaplan-Meier). Posteriormente, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el efecto de las variables predictoras en los días de retraso. Se ingresaron al modelo las variables que mostraron un valor $p < 0.25$, el supuesto de riesgos proporcionales se comprobó mediante métodos gráficos. Se consideró asociaciones estadísticas significativas un $p \leq 0.05$. El paquete estadístico utilizado en los análisis fue Stata 14.0.

RESULTADOS

La mediana en días entre los primeros síntomas y el inicio de tratamiento de TB (RT) fue 59 días (IQR 33-95). entre la aparición de los síntomas y la primera consulta (RP) fue de 21 (IQR 8-66) y entre la primera consulta y el inicio de tratamiento (RSS) fue de 10 (IQR 3-36). (Tabla 1).

Tabla N° 1: Medianas en días de retraso diagnóstico/inicio de tratamiento de tuberculosis atribuido al paciente, atribuido al servicio de salud y total.

Tipo de retraso	N	mediana	media	Min-máx	IRQ	SD
Retraso Total	81	59	102.02	6-748	33-95	141.05
Retraso Paciente	81	21	70.59	1-746	8-66	133.22
Retraso Servicio salud	81	10	31.43	1-519	3-36	67.22

Durante los dos años de estudio se reclutaron 81 personas, el 63%(51) eran hombres, el 44.4%(36) tuvo entre 18 a 44 años, el 53.1%(43) tenía media completa o superior y el 59.26%(48) tenían previsión de salud (Fonasa A). El 18.52%(15) fueron extranjeros, el 45.68%(37) tiene pertenencia indígena de los cuales 86.49%(32) fueron Aymara. El 70.37%(57) se encontraba trabajando durante la encuesta, de ellos lo hacía en el sector informal el 61.4%(55).

EL 35.80%(29) fuma, el 24.69%(20) consume alcohol y el 2.22%(18) consumía droga. Los síntomas más frecuentes fueron tos 85.19%(69), astenia 72.84%(59) y pérdida de peso 71.68%(58). El 85.19%(69) fueron BK positivo, el 35.8%(29) habían tenido contacto con algún caso de TB, el 18.52%(15) tenía diabetes y 6.17%(5) tenían VIH. El 48.15%(39) precisó más de una consulta médica para ser diagnosticado.

Las diferencias de medianas estadísticamente significativas para el retraso paciente se observaron en las variables de educación, tos y diabetes, para al retraso atribuido a los servicios de salud las variables fueron consumo de alcohol, tener BK positivo y realizar más de una consulta y para el retraso total fueron dolor de pecho y diabetes. (tabla 2)

Tabla N°2: Medianas en días de retraso atribuido al paciente, servicios de salud y total según variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.

Variable	n(%)	Retraso Paciente		Retraso servicio de Salud		Retraso Total	
		Mediana(IC95%)	p	Mediana(IC95%)	p	Mediana(IC95%)	P
Variables Sociodemográficas							
Sexo							
Hombre	51(63.00)	61(31-93)	0.560	18(9-46)	0.642	68(62-84)	0.683
Mujer	30(37.00)	66(32-251)		20(10-31)		60(39-178)	
Edad							
<45	36(44.40)	61(30-132)	0.320	14(6-37)	0.671	75(59-135)	0.152
45 y mas	45(55.60)	61(31-89)		28(12-42)		63(46-83)	
Educación							
Media incompleta o menos	38(46.90)	77(44-131)	0.091	12(5-31)	0.142	68(60-105)	0.220
Media completa o Superior	43(53.10)	36(28-77)		27(14-55)		66(43-90)	
Previsión de Salud FONASA A							
No	33(40.74)	61(32-123)	0.706	27(11-55)	0.557	64(46-99)	0.552
Si	48(59.26)	66(31-93)		14(6-36)		68(50-91)	
Ocupa							
No	24(29.62)	72(32-123)	0.980	6(3-55)	0.680	74(37-135)	0.759
Si	57(70.38)	53(30-92)		24(12-37)		65(59-90)	
Pertenencia indígena							
No	44(54.32)	66(36-93)	0.767	17(6-49)	0.794	74(62-95)	0.997
Si	37(45.68)	45(28-155)		20(11-36)		63(40-90)	
Extranjero							
No	66(81.48)	61(32-92)	0.455	19(10-31)	0.721	68(60-90)	0.399
Si	15(18.52)	45(21-343)		27(3-49)		59(36-352)	
Vive solo							
No	69(85.19)	53(32-89)	0.526	20(11-31)	0.845	65(50-84)	0.895
Si	12(14.81)	93(33-)		12(3-)		74(36-105)	
Características Clínicas y Epidemiológicas							
Comorbilidad							
No	44(54.32)	61(33-92)	0.799	19(11-49)	0.231	70(63-91)	0.595
Si	37(45.68)	61(29-123)		24(8-36)		62(45-90)	
Contacto TB							
No	52(64.20)	41(31-77)	0.181	27(6-63)	0.584	64(47-84)	0.291
Si	29(35.80)	92(25-251)		18(10-31)		70(46-166)	

Baciloscopia positiva							
No	12(14.81)	41(21-372)	0.486	3(2-42)	0.053	62(33-99)	0.687
Si	69(85.19)	61(32-93)		24(12-37)		68(60-84)	
Sangre							
No	67(82.72)	66(33-93)	0.610	24(10-37)	0.877	70(60-91)	0.392
Si	14(17.28)	45(11-155)		14(3-.)		59(33-84)	
Falta apetito							
No	35(43.21)	53(30-77)	0.109	12(6-51)	0.609	75(60-111)	0.960
Si	46(56.79)	66(33-132)		27(12-37)		63(45-90)	
Sudor							
No	33(40.74)	44(30-156)	0.627	18(5-46)	0.670	82(44-178)	0.127
Si	48(59.26)	66(31-93)		20(11-36)		64(59-75)	
Pierde peso							
No	23(28.40)	53(21-156)	0.473	24(6-63)	0.232	84(60-186)	0.058
Si	58(71.60)	61(31-92)		19(11-36)		64(46-80)	
Astenia							
No	22(27.16)	61(25-156)	0.770	30(3-143)	0.203	66(34-163)	0.921
Si	59(72.84)	61(33-93)		19(11-31)		68(59-83)	
Fiebre							
No	41(50.62)	61(31-77)	0.077	19(5-42)	0.878	65(45-91)	0.725
Si	40(49.38)	77(31-155)		20(11-36)		68(46-95)	
Dolor de pecho							
No	44(54.32)	72(32-123)	0.320	27(10-49)	0.358	84(64-111)	0.040
Si	37(45.68)	45(30-77)		17(6-31)		59(39-68)	
Tos							
No	12(14.81)	32(11-41)	0.043	11(2-.)	0.368	44(33-268)	0.976
Si	69(85.19)	72(44-93)		20(12-31)		68(62-83)	
VIH							
No	76(93.83)	61(33-89)	0.306	19(11-31)	0.552	66(59-83)	0.544
Si	5(6.17)	359 .		28(8-.)		82(46-.)	
Diabetes II							
No	66(81.48)	72(41-93)	0.025	19(11-36)	0.919	74(63-95)	0.018
Si	15(18.52)	31(23-44)		27(5-.)		43(37-68)	
Automedicación							
No	75(92.59)	61(36-93)	0.185	18(11-31)	0.696	66(60-83)	0.652
Si	6(7.41)	30(23-.)		55(3-.)		90(33-.)	
Tratamiento antibiótico							
No	63(77.78)	61(32-92)	0.702	17(6-29)	0.080	64(46-90)	0.978
Si	18(22.22)	53(29-155)		51(12-74)		68(43-99)	
Mas de 1 consulta							
No	42(51.85)	61(31-89)	0.360	5(3-30)	0.001	70(50-91)	0.947
Si	39(48.15)	53(30-251)		29(17-63)		65(43-99)	

Fuma							
No	52(64.20)	44(29-77)	0.134	28(14-42)	0.116	63(45-80)	0.281
Si	29(35.80)	89(41-156)		6(3-30)		82(63-135)	
Consume alcohol							
No	61(75.31)	61(32-92)	0.402	28(14-42)	0.022	64(47-83)	0.482
Si	20(24.69)	61(31-131)		6(2-27)		82(40-135)	
Consume drogas							
No	63(77.78)	66(33-92)	0.787	27(14-37)	0.216	68(50-83)	0.833
Si	18(22.22)	53(30-131)		6(3-46)		65(37-135)	

En el análisis univariado, se observan los cocientes de riesgo (HR) crudos de las variables asociadas con el retraso. Las variables que presentaron mayor asociación con el RP fueron diabetes ($p=0.03$), tos ($p=0.05$), fiebre ($p=0.08$) y educación media completa o superior ($p=0.09$). Relacionadas con el retraso atribuido a los servicios de salud fueron alcohol ($p=0.027$), tos ($p=0.05$), Bk positivo ($p=0.06$), tratamiento antibiótico ($p=0.09$) y más de una consulta ($p=0.02$). Asociadas con el retraso total fueron diabetes ($p=0.02$), dolor de pecho ($p=0.04$) y pérdida de peso ($p=0.06$). (Tabla 3).

Tabla N°3: Asociaciones crudas de factores de riesgo asociadas con retraso atribuido al paciente, servicios de salud y retraso total según modelo de sobrevida univariado de Cox.

Variables	Retraso Paciente		Retraso servicios de Salud		Retraso Total	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p
Características Sociodemográficas						
Sexo						
Mujer	0.83(0.43-1.57)	0.562	1.15(0.63-2.05)	0.650	0.89(0.51-1.55)	0.684
Edad						
45 mas	1.36(0.73-2.49)	0.324	0.89(0.52-1.52)	0.677	1.45(0.86-2.42)	0.156
Educación						
Media completa o superior	1.68(0.90-3.11)	0.098	0.68(0.39-1.15)	0.153	1.37(0.82-2.30)	0.225
Fonasa A						
Si	0.89(0.47-1.65)	0.709	1.17(0.68-2.01)	0.564	0.86(0.51-1.43)	0.555
Pertenencia indígena						
Si	0.91(0.49-1.68)	0.769	1.07(0.62-1.83)	0.797	0.99(0.60-1.65)	0.997
Extranjero						
Si	0.75(0.34-1.63)	0.461	0.88(0.42-1.80)	0.727	0.76(0.39-1.45)	0.402
Ocupación						
No	1.01(0.52-1.95)	0.980	1.13(0.62-2.09)	0.687	1.09(0.62-1.92)	0.760
Vive solo						
Si	0.74(0.28-1.89)	0.532	1.08(0.50-2.28)	0.848	1.05(0.51-2.14)	0.895
Características Clínicas y Epidemiológicas						
Presencia de Tos						
Si	0.43(0.18-1.00)	0.052	1.44(0.63-3.26)	0.379	0.99(0.48-2.01)	0.976
Sangre en el esputo						
Si	1.24(0.54-2.80)	0.614	0.94(0.44-2.00)	0.880	1.35(0.67-2.66)	0.396
Pérdida de apetito						
Si	0.61(0.32-1.13)	0.116	1.15(0.66-2.00)	0.617	0.99(0.59-1.64)	0.960
sudoración nocturna						
Si	1.16(0.63-2.13)	0.631	1.13(0.64-1.96)	0.676	1.49(0.88-2.51)	0.131
Pérdida de peso						
Si	1.29(0.63-2.66)	0.478	1.45(0.77-2.69)	0.243	1.76(0.97-3.18)	0.062
Astenia						
Si	0.90(0.45-1.80)	0.773	1.52(0.78-2.92)	0.215	1.03(0.59-1.78)	0.922
Fiebre						

Si	0.57(0.29-1.07)	0.083	0.96(0.56-1.64)	0.880	0.91(0.55-1.51)	0.726
Dolor de pecho						
Si	1.36(0.73-2.52)	0.327	1.29(0.73-2.25)	0.370	1.70(1.01-2.85)	0.043
Baciloscopia positiva						
Si	1.32(0.59-2.91)	0.491	0.52(0.25-1.03)	0.063	1.15(0.57-2.29)	0.689
Contacto TB						
Si	0.65(0.34-1.23)	0.188	1.16(0.67-2.01)	0.592	0.7(0.44-1.27)	0.294
VIH						
Si	0.37(0.05-2.73)	0.328	0.74(0.26-2.06)	0.559	0.73(0.26-2.02)	0.548
Diabetes						
Si	2.53(1.08-5.91)	0.033	0.97(0.48-1.92)	0.921	2.21(1.12-4.34)	0.022
Comorbilidad						
Si	1.08(0.59-1.97)	0.800	1.3(0.80-2.35)	0.243	1.146(0.69-1.90)	0.597
Automedicación						
Si	1.88(0.72-4.89)	0.198	0.82(0.29-2.27)	0.702	1.24(0.49-3.11)	0.654
Tratamiento Antibiótico						
Si	0.85(0.37-1.93)	0.704	0.57(0.29-1.09)	0.090	1.01(0.56-1.81)	0.978
Más de una consulta						
Si	0.74(0.39-1.41)	0.366	0.42(0.24-0.72)	0.002	0.98(0.59-1.62)	0.947
Fuma						
Si	0.63(0.33-1.16)	0.141	1.53(0.88-2.65)	0.127	0.75(0.44-1.27)	0.285
Consumo de alcohol						
Si	0.7(0.93-1.46)	0.408	1.89(1.07-3.34)	0.027	0.82(0.46-1.44)	0.485
Consumo de drogas						
Si	1.09(0.55-2.14)	0.789	1.46(0.79-2.68)	0.228	1.07(0.58-1.94)	0.834

Los cocientes de riesgo ajustados (HR) que mostraron asociación estadísticamente significativa con RP fueron educación, contacto TB y fuma; se asociaron con retraso atribuido RSS sexo ($p=0.002$), alcohol ($p=0.001$), droga ($p=0.008$), más de una consulta ($p=0.005$) y ocupación (manual ($p=0.004$) y no remunerado ($p=0.009$)) y con el RT fue la educación media completa o superior ($p=0.044$). (Tabla 4).

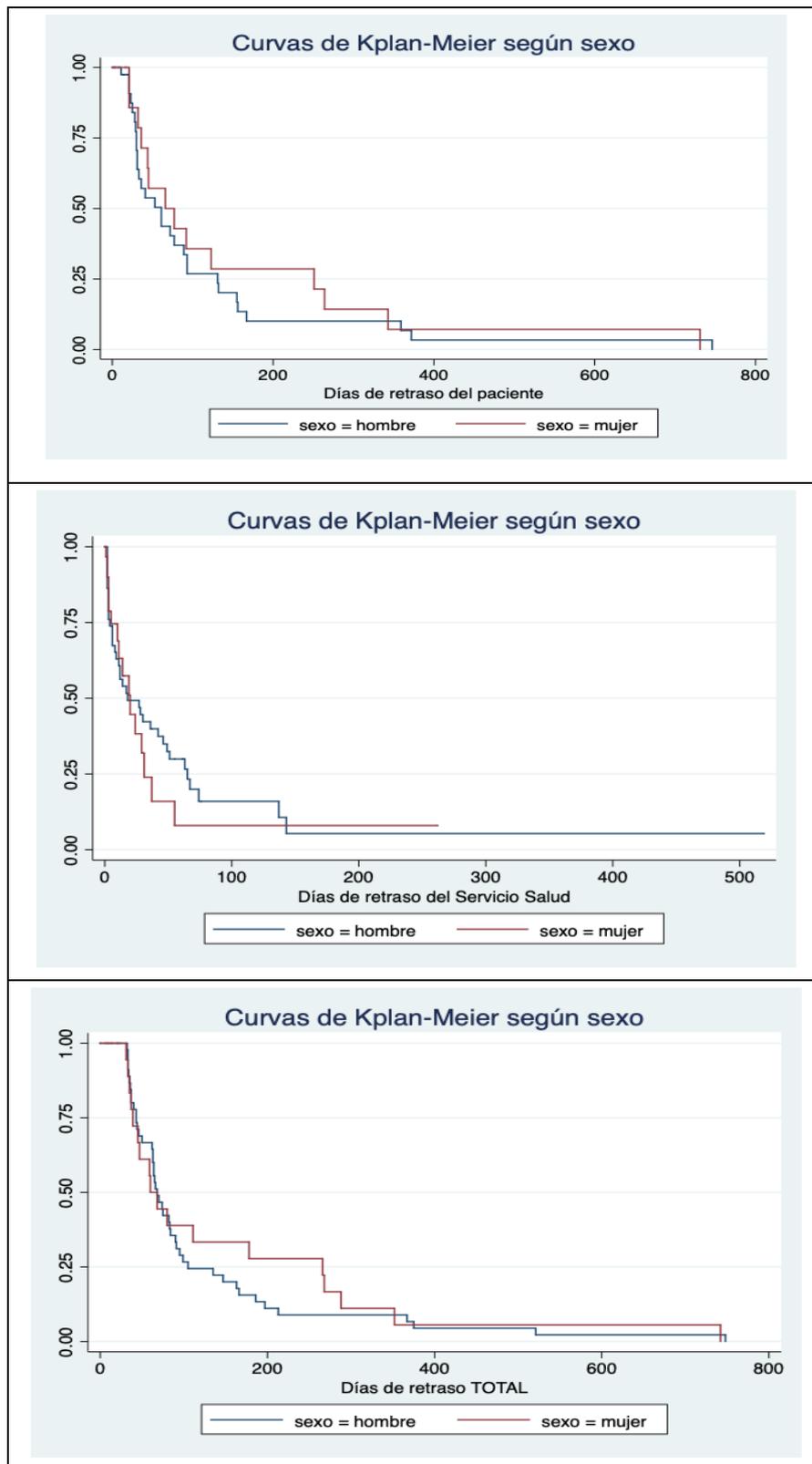
Tabla N°4: Factores de riesgo asociados al retraso atribuido al paciente, servicios de salud y retraso total según modelo de sobrevida multivariado de Cox.

Variable	Retraso Paciente		Retraso servicios de Salud			Retraso Total	
	HR(IC95%)	p	HR	IC95%	p	HR(IC95%)	P
Características Sociodemográficas							
Sexo							
Mujer	0.86(0.331-2.24)	0.760	2.91(1.32-6.39)		0.008	0.58(0.29-1.15)	0.121
Edad							
45 y mas	1.76(0.85-3.63)	0.128	0.64(0.41-1.36)		0.332	1.78(1.00-3.17)	0.048
Educación							
Media comp o superior	4.63(1.83-11.70)	0.001	0.83(0.45-1.55)		0.556	1.74(0.99-3.07)	0.055
Contacto TB	0.23(0.07-0.74)	0.015					
Características clínicas y Epidemiológicas							
Baciloscopia positiva			0.47(0.20-1.10)		0.083		
Falta de apetito	0.48(0.22-1.05)	0.068					
Fiebre	1.02(0.45-2.28)	0.953					
Tos	1.05(0.36-3.00)	0.924					
Dolor de pecho						1.94(0.99-3.78)	0.051
Sudoración nocturna						1.02(0.54-1.93)	0.944
Pérdida de peso			1.34(0.59-3.04)		0.490	1.25(0.62-2.54)	0.533
Astenia			2.52(0.99-6.45)		0.054		
Tratamiento ATB			0.69(0.30-1.58)		0.383		
Diabetes II	2.52(0.82-7.69)	0.104				1.47(0.69-3.07)	0.312
Comorbilidad			1.04(0.54-2.01)		0.910		
Más de una consulta			0.41(0.20-0.89)		0.021		
Fuma	0.41(0.16-1.01)	0.054	1.78(0.73-4.38)		0.207		
Consumo de alcohol			6.14(2.10-17.95)		0.001		
Consumo de Droga			0.27(0.08-0.95)		0.041		

Las variables ingresadas en cada uno de los modelos son aquellas que mostraron un $p < 0.25$

En la figura n°1, se muestran las curvas Kaplan-Meier para sobrevida por sexo y el tipo de retraso. La mayor diferencia por sexo se identifica con el RSS y fueron los hombres los que presentan mayor tiempo en días. No se observó diferencias estadísticamente significativas.

Figura nº1: Curvas de Sobrevida de retraso al diagnóstico/ inicio de tratamiento según sexo.



DISCUSIÓN

En este estudio, la mediana de retraso entre los primeros síntomas y el diagnóstico fue de 59 días, con una mediana de 21 días entre los primeros síntomas y primera consulta, y 10 días entre la primera consulta y el diagnóstico. Los resultados coinciden con otros estudios realizados(98)(99)(121)(122), entre ellos el realizado al sur oeste de Etiopía, que las medianas obtenidas fueron 55 días para el RT 25 (RIQ 15-36) para RP, ambas muy similares a las observadas en este estudio y 22 días (RIQ 9-48) para RSS(123). Algunos expertos han sugerido que la demora en el diagnóstico de TB podría utilizarse como un indicador clave del desempeño del programa(124). En este sentido, el desempeño del Programa Nacional de Tuberculosis en Chile(PNT), parecería ser no muy óptimo al igual que otros programas en otros países(64), dado que no se estaría cumpliendo con el objetivo de prevención y control de la enfermedad que es diagnosticar y tratar de manera oportuna a los casos infecciosos. En Chile se refleja en el estancamiento y ligero aumento de la tasa de incidencia en los últimos años que no le han permitido entrar en la fase de eliminación avanzada y hoy no hay claros indicios de reducción de la endemia(50).

Más de la mitad de los casos se encuentran en el sistema público y en el tramo A, en Chile el sector público concentra a la población de bajos recursos y de alto riesgo, teniendo cuatro tramos (A, B, C y D) los cuales se clasifican de acuerdo con los ingresos. Clasifican en el tramo A, las personas que carecen de trabajo estable no perciben ingresos o reciben menos del sueldo mínimo(125). En este estudio también se evidenció que un 61.4% de las personas con TB que trabajan son informales por lo que carecen de condiciones de empleo, ambas situaciones evidencian la vulnerabilidad social en la que se encuentran las personas con TB. En este sentido, algunos autores han demostrado que estas personas tienden a no presentarse a los servicios de salud por sí mismas o que el sistema de salud no las habría detectado(113).

En este estudio se observó que, las personas con TBP, BK positivo tienen una mediana de retraso mayor respecto a los casos BK negativo, éste hallazgo es similar al observado en un estudio en Egipto(62), pero opuesto a lo que reportan otros estudios donde los casos BK negativa tienen una mayor probabilidad de retraso en el diagnóstico(126). En Chile el principal método diagnóstico es la Bk, seguido del cultivo, lo que posiblemente dio lugar a retrasos más prolongados(99).

Nuestros resultados, no mostraron asociación entre VIH y retraso, similar a otros estudios(63), a pesar que se sabe, que el VIH retrasa el diagnóstico de TB, debido a su forma de presentación clínica atípica e inespecífica. Si se observó diferencia significativa entre la mediana de retraso paciente y total y tener diabetes, esto puede deberse a que las personas con esta patología suelen estar en control médico periódico, además es una enfermedad de riesgo conocida, que aumentan la susceptibilidad para contraer TB, por lo que se presta mayor atención(1).

En este estudio el tener educación media o superior fue un factor de riesgo que se asoció a mayor retraso paciente y retraso total, aunque en este último está al límite de la significancia. Este resultado es inverso a lo observado en otros estudios donde el riesgo fue mayor en aquellos que tenían menos años de estudio(70)(72). Esto podría estar relacionado con la baja prevalencia de la enfermedad que ha hecho pensar que la TB no existe o está focalizada en personas que viven en circunstancias desfavorecidas, como los migrantes, alcohólicos, drogadictos entre otros(22), de ahí que ante síntomas compatibles con la enfermedad pocas veces se sospecha, esto ha sido observado en otros países de baja endemia(64)(127).

El 48.15% había realizado más de una consulta antes del diagnóstico y fue un factor protector relacionado con el RSS, contrario de lo observado en el estudio de Marruecos(121), Mozambique(69) e Irán(79), esto confirma la baja sospecha que existe entre los profesionales frente a signos y síntomas relacionados con la TB en personas no estigmatizadas.

El 16.04%(13) consultó en Tacna, Perú y de ellos cinco fueron diagnosticados con TB, esta situación no es extraña dado que la distancia entre Arica y Tacna es de 60 Km, además ambas ciudades comparten historia y una relación ancestral(128) lo que ha permitido un tránsito comercial, laboral y de salud permanente, que al año los movimientos fronterizos multiplican por 25 veces la población de Arica, llegando a seis millones al año(129).

Haber tenido un contacto con TB fue un factor de protección del retraso paciente, situación que se explica por la experiencia y conocimiento de la enfermedad que podrían haber adquirido durante el acompañamiento del paciente.

El consumo de tabaco fue un factor protector relacionado con el retraso paciente, esto puede ocurrir dado que las personas que fuman presentan tos habitualmente por lo que pueden detectar cambios y consultar rápidamente (86).

Encontramos una mediana de 10 días de retraso atribuible a los servicios de salud, este tiempo es más corto en comparación con la mayoría de los otros estudios(63)(64)(69)(79) y mayor que un estudio realizado en Etiopía que encontró una mediana de cinco días(76). Esto podría explicarse por la proximidad de Arica con países de alta endemia de TB como es Perú y Bolivia, que hace que el personal sanitario este más sensibilizado con la enfermedad y el acceso al programa de TB en estos centros de salud puede ser más fácil gracias a los convenios generados con un sistema andino de integración conocido como ORAS-CONHU(130), el cual contiene sistemas de vigilancia epidemiológica frente a ciertas enfermedades endémicas como la TB.

Las mujeres mostraron tener mayor riesgo de retraso relacionado con los servicios de salud similar a lo reportado en otros estudios(74) y es posible que esté relacionado con la situación de género(78) y con la actividad laboral que realizan, dado que, por la proximidad a los países limítrofes, la mayoría de las entrevistadas que trabajan lo hacen en actividades domésticas remuneradas y venta ambulante. Las actividades domésticas remuneradas lo realizan

generalmente inmigrantes y la venta ambulante lo realizan nacionales, en ambas situaciones carecen de trabajo estable, lo que puede ser una limitación para acceder a los servicios de salud.

El consumo de drogas y Alcohol también fueron factores relacionados con el RSS, el primero como factor protector y el segundo como factor de riesgo. En el estudio el 47.1% de los pacientes que consumen drogas se encuentran en situación de calle y son considerados grupo de riesgo por el PROCET, por lo que forman parte de la búsqueda activa de casos regularmente(22). Respecto al alcohol la prevalencia en Chile es del 11.7% y su elevado consumo se ha relacionado con problemas socioeconómicos(131). Cabe señalar que, las personas que consumen alcohol y/o drogas son más susceptibles a enfermar de TB y cuando enferman suelen transmitir por mayor período la enfermedad, porque no acuden a los servicios de salud en etapas tempranas y si los diagnostican suelen tomar los medicamentos de manera irregular(132).

Las limitaciones de estudio fueron, primero, el pequeño tamaño muestral si bien fue pequeño, son prácticamente todos los pacientes nuevos en tratamiento de TBP en la zona; segundo, el estudio se llevó a cabo con personas que aceptaron participar voluntariamente y que se encontraban atendándose en el programa nacional de control de TB, por lo que la medición de los retrasos se basó en el autoinforme del paciente, que es susceptible de sesgo de memoria y de selección de los sujetos. Este sesgo se minimizó revisando los registros para corroborar fechas. Las fortalezas del estudio radican en que es el primero que trata de describir el tiempo de retraso diagnóstico de TBP en Arica y en Chile.

CONCLUSIONES

Este estudio mostró un retraso total prolongado y el retraso atribuido al paciente fue el doble respecto del retraso atribuido al sistema de salud entre los pacientes con TBP. Para reducir el retraso de los pacientes, es fundamental más información sobre los signos y síntomas de la TB en los diferentes medios de comunicación y redes sociales, abordar los prejuicios y estigma sobre la enfermedad. La demora en el sistema de salud se puede reducir mejorando la

coordinación entre los diferentes actores existentes e introduciendo nuevos métodos diagnósticos (pruebas moleculares), que permitan identificar la enfermedad en el mismo día de la consulta a fin de evitar la necesidad de visitas repetidas de los pacientes a los establecimientos de salud y la posible pérdida de estos.

CAPITULO IV
ESTUDIO 2
FACTORES ASOCIADOS A LA NO
ADHERENCIA EN PERSONAS CON
TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EN
TODAS SUS FORMAS ATENDIDOS EN
CENTROS DE SALUD DE ARICA, CHILE.

RESUMEN

Introducción: La no adherencia al tratamiento de la tuberculosis se asocia con fracaso del tratamiento, recaída, aparición de cepas resistentes y la muerte del paciente. El objetivo fue estimar la prevalencia de no adherencia y los factores asociados en pacientes nuevos con tuberculosis en tratamiento en Arica, Chile.

Material y Métodos: Diseño transversal. Muestreo por conveniencia. Se incluyeron personas con TB nuevos en todas sus formas, igual o mayor a 18 años, que recibieron tratamiento estándar y que se atendieron en los cinco establecimientos municipales de salud de Arica, Chile. Todos los pacientes que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado donde, autorizaron la revisión de la tarjeta de tratamiento de TB. La no adherencia se midió de forma dicotómica. Se consideró no adherente, cuando omitió $\geq 10\%$ de las dosis independientemente del esquema. Se realizó un análisis univariado y multivariado, se obtuvieron frecuencias, medidas de tendencia central y el OR crudo y ajustado mediante regresión logística. Se consideraron asociaciones estadísticamente significativas con $p < 0.05$. El software usado fue STATA 14.0.

Resultados: La prevalencia de no adherencia fue del 22.1%, mayor en hombres 25% vs mujeres 16.67%. Todos los casos no adherentes fueron TBP y el 90%(27) fueron Bk positivo. La regresión logística múltiple confirmó que la edad, y el alcohol se asociaron con la no adherencia.

Conclusiones: Es importante establecer estrategias para mejorar la adherencia, entre ellas evaluar la administración del DOTS en dosis diarias y en otros espacios como el lugar de trabajo, domicilio y/o barrios, así como el uso de la tecnología para el diagnóstico y seguimiento de pacientes y contactos.

Palabras clave: Tuberculosis, TB pulmonar, tratamiento, tratamiento, tratamiento anti-tuberculosis, no adherencia, factores de riesgo.

ANTECEDENTES

La Tuberculosis (TB) continúa siendo un importante problema de salud pública en el mundo, a pesar de la existencia de programas nacionales de control que garantizan diagnóstico y tratamiento gratuito, cada año más de 10 millones de personas enferman y más de un millón muere por esta causa(1).

El tratamiento de la TB estándar para pacientes nuevos requiere de una combinación de fármacos bactericidas y esterilizantes administrados durante seis meses con la finalidad de evitar la aparición de cepas resistentes y eliminar a la bacteria en diferentes fases de crecimiento y multiplicación(58)(133).

El tratamiento recomendado es diario por 180 días y de lunes a domingo, sin embargo, en los países de bajos y medianos recursos la forma de administración es mixta bisemanal y trisemanal que incluye una fase diaria de dos meses y una fase intermitente por cuatro meses que involucra la toma de dos o tres dosis semanales y en horario laboral (lunes a viernes)(134)(135)(136). En Chile el programa nacional de Control y eliminación de la TB (PROCET), administró un esquema bisemanal y desde 2014, introdujo el esquema trisemanal, lo que aumentó el número de dosis de 82 a 98(55)(137). El tratamiento sigue la estrategia DOTS (Directly Observed Treatment Short Course) y se administra de lunes a viernes.

Este largo proceso de tratamiento, el uso de varios fármacos con posibles efectos secundarios, la rápida desaparición de los síntomas después de iniciar el tratamiento y la asistencia obligatoria de los pacientes a los consultorios de salud, dificultan a adherencia al tratamiento de la TB.

A nivel internacional no existe una definición de adherencia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera no adherente cuando un paciente pierde el 20% de las dosis(104), los estudios realizados utilizan diferentes formas de medición de adherencia entre ellas, la pérdida de dosis de

$\geq 10\%$ (19)(18), los últimos 4 o 7 días sin tratamiento(102) y la pérdida de dosis por un mes o más(17)(100) al igual que en Chile(55). Otro indicador es el porcentaje de curación, se espera que el tratamiento cure entre el 90%-95%(44) y en Chile es alrededor del 80%(50)(137), aunque se quiere lograr el 90% de curación(4).

Entre los factores asociados a la adherencia del tratamiento, destacan la edad(18)(106), sexo(94)(95), enfermedad avanzada(104), efectos secundarios de los medicamentos(96)(106), el número de píldoras(106), la fase de tratamiento (102), vivir solo sin apoyo familiar y social(94), estigma(17), creencias tradicionales que conducen al auto tratamiento(138) y consumo de alcohol (17)(97)(105). También se ha observado que la falta de comunicación adecuada por parte de los profesionales de la salud, los horarios de atención, la disponibilidad de medicamentos y los problemas de accesibilidad (distancia y costo de llegar al centro de salud)(139)(102).

OBJETIVOS

Estimar la prevalencia de no adherencia al tratamiento y los factores asociados en pacientes con tuberculosis atendidos en los establecimientos municipales de salud de Arica, Chile.

MÉTODO

Diseño del estudio

Este es un estudio transversal analítico.

Muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia. Estuvo conformada por personas con TB que presentaron el evento por primera vez en todas sus formas, confirmada (BK, Rx, biopsia, PCR, ADA, Cultivo), con edades mayores o igual a 18 años y que recibieron tratamiento estándar. Todos recibían tratamiento en alguno de los cinco establecimientos municipales de salud de Arica (CHILE, Región de Arica y Parinacota). Se excluyeron del estudio, pacientes nuevos con resistencias a fármacos, trasladados y pacientes con fichas no localizadas en el momento del estudio.

Todos los que aceptaron participar autorizaron la revisión de sus tarjetas de tratamiento, de forma voluntaria previa información y firma del consentimiento. Los datos fueron recogidos en una ficha en la fecha programada como fin del tratamiento y luego transcrito a una base de datos.

La no adherencia se midió de forma dicotómica, se consideró un paciente no adherente, cuando omitió $\geq 10\%$ de las dosis del esquema independientemente de la fase de tratamiento(19), lo que corresponde a una pérdida de mínimo de 8 a 10 dosis dependiendo del esquema, bisemanal o trisemanal(19). La información sobre número de inasistencias, número de dosis, entre otras, se obtuvieron de las tarjetas de tratamiento en cada uno de los establecimientos de Salud donde se administra el DOTS. Las covariables fueron, sexo, edad, escolaridad, fase de tratamiento, esquema de tratamiento, previsión de salud, reacciones adversas, contacto TB, consumo excesivo de alcohol, tabaco, drogas y ser Aymara (etnia predominante de la zona norte). La información ha sido recolectada desde el 02 de Enero de 2014 hasta Junio de 2016.

Análisis de datos:

Para describir la muestra en estudio se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas utilizando frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y para las variables continuas se describieron. La prevalencia de no adherencia al tratamiento de la TB se calculó dividiendo el número de pacientes con tuberculosis no-adherentes por el número total de sujetos del estudio multiplicado por 100.

Luego se realizó un análisis bivariado utilizando el t-test para variables continuas y el chi cuadrado y/o test exacto de Fisher para variables categóricas y la variable respuesta adherencia.

Finalmente, se elaboró un modelo de regresión logística múltiple, donde se seleccionaron las variables con un $p \leq 0.10$ del análisis bivariado, mediante procedimiento Stepwise. Los resultados se presentan en OR e intervalo de confianza (IC95%). Se consideraron asociaciones estadísticamente

significativas en el modelo multivariado, todas las asociaciones que mostraron un $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

En el momento del estudio se identificaron 183 pacientes nuevos con TB, aceptaron participar 161, de ellos se excluyeron 25 casos, cinco por presentar TB-MDR; quedando un total de 136(84.47%) pacientes elegibles.

Características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas de los participantes.

De los 136 participantes el 64.7%(88) fueron hombres y el 50%(68) de los encuestados tenían edad entre 18 y 44 años, con una media y mediana 45 y 44.5 (RIC 30-58) respectivamente. El 15.3%(21) eran extranjeros, de ellos fueron bolivianos el 57.1% y peruanos 38.1%. El 45.3%(62) pertenecía a alguna etnia, de los cuales el 87.1% fueron Aymara. Más de la mitad (53.7%) tenían educación media completa y/o superior y el 64.7%(88) refirió estar trabajando y de ellos el 88.9%(43) tenía trabajo informal. El sistema de salud chileno está relacionado con el nivel de ingreso que tienen los individuos, en ese sentido se observó que solo el 13.9% de los pacientes con TB tienen ingresos sobre el sueldo mínimo y por lo tanto su sistema de salud era de libre elección. Tabla 1.

Tabla n°1: Características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas de los participantes

Variable	Número	Frecuencia (%)
Participantes	136	84.47
Características sociodemográficas		
Sexo		
Mujeres	48	35.29
Hombres	88	64.71
Edad		
18-44 años	68	50.00
45 y más	68	50.00
Mediana	44.5	
Máximo	81	
Escolaridad		
Media completa o Superior	73	53.68
Inferior	63	46.32
Aymara		
Aymara Chileno	42(54)	77.78
Aymara extranjero	12(54)	22.22
Previsión de salud		
Fonasa A	75	55.15
Extranjero		
Si	22	15.83
Trabaja		
Si	86	63.24
Trabaja informal		
Si	43(86)	48.86
Características clínicas y epidemiológicas		
Diabetes		
Si	18	13.24
VIH		
Si	7	5.15
Otros antecedentes		
Si	34	25.00
Esquema		
Bisemanal	61	44.85
Trisemanal	75	55.15

Tipo TB		
Pulmonar	115	84.56
Extrapulmonar	21	15.44
BK Positivo		
Si	103	76.87
Contacto TB		
Si	29	37.66
Reacciones Adversas		
Si	33	24.26
Alcohol		
SI	29	21.32
Drogas		
Si	21	15.44
Tabaco		
Si	30	37.04

El 13.2%(18) tenía diabetes, el 5.2%(7) VIH y el 25.5%(35) tenían otros antecedentes de comorbilidad. El 84.6%(115) tuvo TB pulmonar(15.44% Tb extrapulmonar) y de ellos 90.4%(104) fueron baciloscopia positiva (El método diagnóstico que predominó fue la Baciloscopia con un 76.3%, seguido de cultivo 9.6% y 14.1% por otro método como ADA, biopsia o RX).

El 55.2%(75) tomó esquema trisemanal, el 24.3%(33) de los casos presentaron reacciones adversas(rafas), de los cuales un 69.69% fueron problemas gástricos y un 30.30% presentó exantemas cutáneos.

Prevalencia de No Adherencia

Los no adherentes fueron 30, la media de edad en los no adherentes fue 38.5 (RIC 30-45) y en los adherentes fue 49(RIC 39-61), t-test 0.02.

La prevalencia de no adherencia fue 22.06%(IC95%:15.81-29.91), sin variaciones importantes según fase de tratamiento, 21.32% en la fase de inicio y 22.06% en la fase de continuación. Según sexo la prevalencia fue mayor en hombres 25%(IC95%16.93-35.29) que en las mujeres 16.67%(8.34-30.53). Todos los casos no adherentes fueron TBP(30) y el 90%(27) fueron Bk positivo. No se observó casos de no adherencia en TB Extrapulmonar.

Factores asociados a la No Adherencia

En la tabla 2. Se muestran las asociaciones crudas del análisis bivariado de las variables sociodemográficas y clínicas. Se puede observar que las variables que mostraron significancia estadística con la no-adherencia fueron la edad mayor igual a 45 años, BK positivo, consumo de drogas, alcohol, tabaco y al borde de la significación contacto TB.

Las relaciones ajustadas obtenidas por regresión logística, que controlaron todas las variables, se muestran en la Tabla 3. Confirmaron que la edad y el alcohol se asociaron con la no adherencia.

Tabla nº2: Análisis Bivariado de los factores sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos de la no adherencia al tratamiento anti-TB

Variable	Adherencia		Crudo OR(IC95%)	p value
	SI n(%)	NO n(%)		
Sexo				
Hombres	67(75.28)	22(24.72)	1.67(0.68-4.10)	0.263
Mujeres	39(82.98)	8(17.02)		
Edad				
18-44 años	46(67.65)	22(32.35)	1	0.005 ⁺
45 y más	60(88.24)	8(11.76)	0.28(0.11-0.68)	
Escolaridad				
Media completa o Superior	49(77.78)	14(22.22)	1	0.966
Inferior	57(78.08)	16(21.92)	1.02(0.45-2.29)	
Aymara				
Si	44(81.48)	10(18.52)	0,70(0,30-1,65)	0,420
Previsión de salud				
Fonasa A	56(74.67)	19(25.33)	1.54(0.67-3.55)	0.309
Extranjero				
Si	15(68.18)	7(31.82)	1.85(0.67-5.05)	0.233
Trabaja				
Si	70 (79.55)	18 (20.45)	0.77(0.34-1.76)	0.542
Características clínicas y epidemiológicas				
Diabetes				
Si	17(94.44)	1(5.56)	0.18(0.02-1.42)	0.103
VIH				
Si	4(57.14)	3(42.86)	2.83(0.60-13.43)	0.190
Otros antecedentes				
Si	28(82.35)	6(17.65)	0.70(0.26-1.88)	0.475
Esquema				
Bisemanal	46(75.41)	15(24.59)	1.30(0.58-32.94)	0.521
BK Positivo				
Si	76(73.79)	27(26.21)	3.43(0.96-112.19)	0.056 ⁺
Contacto TB				
Si	26(89.66)	3(10.34)	0.31(0.08-1.20)	0.091 ⁺

Reacciones Adversas

Si	25(75.76)	8(24.24)	1.18(0.47-2.97)	0.728
----	-----------	----------	-----------------	-------

Alcohol

Si	12(44.83)	16(55.17)	8.18(3.25-20.57)	0.001+
----	-----------	-----------	------------------	--------

Drogas

Si	7(33.33)	14(66.67)	12.38(4.33-35.36)	0.001+
----	----------	-----------	-------------------	--------

Tabaco

Si	19(63.33)	11(33.67)	3.11(1.08-8.97)	0.036+
----	-----------	-----------	-----------------	--------

+ Variables con $p < 0.10$

**Tabla n°3: Factores predictores de la no adherencia al
tratamiento anti-TB**

Variable	OR ajustado	p- value
Consumo de alcohol	10.95(2.73-43.91)	0.001
Edad 45 y más	0.21(0.05-0.94)	0.042

Modelo de regresión logística multivariado Stepwise.

DISCUSIÓN

La adherencia al tratamiento es fundamental para el control y eliminación de la TB, por lo que su estimación debe ser monitoreado por los programas de control. En este estudio la prevalencia de no adherencia fue del 22.06%, esta prevalencia fue similar a lo observado en estudios realizados en Etiopía donde las prevalencias fueron de 24.5%(18) y 21.2%(89) y muy inferior a la prevalencia estimada en un estudio realizado en Argentina que encontró un 40%(93), en Chile dos estudios encontraron una prevalencia de abandono de 13.5%(140) y 11.5%(100), estas diferencias se podrían explicar por la falta de una definición operacional estándar de no adherencia al tratamiento de TB, si bien la OMS recomendó considerar la pérdida del 20% de dosis, los estudios revisados consideran diferentes criterios (92)(100)(102)(93). En nuestro estudio, los pacientes que omitieron el 10% o más de sus dosis prescritas de fármacos se consideraron no adherentes, similar a otros estudios(19)(141)(142).

La prevalencia fue mayor en hombres 25% respecto a las mujeres 16.67% aunque no fueron estadísticamente significativo, estas diferencias han sido reportadas por diferentes estudios en otros contextos(19)(18)(94)(93) y en Chile(100)(140). No se observaron diferencias en la prevalencia según fase de tratamiento, etnia, VIH y diabetes.

Aunque no todos concuerdan, la edad es un factor frecuente relacionado a la no adherencia(17)(104)(106)(143). En este estudio, la prevalencia de no adherencia fue menor en personas con edad igual o mayor a 45 años, OR:0.21, es decir, las personas con más de 45 años, la chance de no adherir al tratamiento disminuye en 4.7 veces respecto a los menores de 45 años. En este estudio la no adherencia coincide con la etapa económicamente más activa, situación que podría estar relacionada con la actividad laboral que realizan, dado que, por la proximidad entre los países limítrofes, especialmente Perú y Chile la mayoría de los entrevistados trabajan en actividades de transporte, comercio y venta ambulante, que lo expone a mayor contacto con posibles personas enfermas de TB, y al carecer de trabajo estable, no acuden a los servicios de salud. Además,

Arica dista mucho de la capital (2.075 Km) y tienen menor ofertas de desarrollo para los jóvenes, lo que puede motivar a migrar en busca de oportunidades a grandes ciudades del país.

En este estudio, el consumo de sustancias alcohol (17)(104)(144), tabaco(17)(144) y drogas(103) mostraron asociación con la adherencia, aunque en el multivariado fue el consumo de alcohol el que tuvo un rol determinante OR:10.95(IC95%:2.73-43.91), similar a lo observado en otros estudios, Rusia OR=6.35(2.27-17.75)(104), India OR=1.95(1.38-2.48)(17) y Etiopía OR=5.03(1.54-16.40)(89). Esto puede deberse a que el tabaco y las drogas en ocasiones suelen acompañar al consumo de alcohol, situación que puede agudizar el problema de la TB, dado que estas personas son propensas a presentar baciloscopia positiva, por lo tanto, mayor transmisión y probabilidad de generar casos secundarios, así como mayor dificultad para identificar a sus contactos(132). Esta situación es conocida, a nivel mundial, el 20% de la TB, se puede atribuir al abuso del alcohol y tabaco(17)(104)(144), Chile es uno de los países con mayor consumo de alcohol y tabaco en la región de las Américas, especialmente entre los hombres, con prevalencias de alcohol 11.7%, 20.5% en Hombres y 3.3% en Mujeres y de tabaco de 33.3%(131).

Entre las limitaciones de este estudio cabe señalar el tamaño de muestra que no permitió observar asociación entre la no adherencia y otras variables como reacciones adversas, VIH y Diabetes que han sido observados en otros estudios, a pesar de que el 24.3% de los casos presentó reacciones adversas y el porcentaje de coinfección de TB-VIH fue del 5.6% y TB-Diabetes del 18%. La fortaleza de este estudio es que todos los casos de TB involucrados provenían de los centros de atención primaria y aunque es difícil generalizar los hallazgos debido a que no se realizó un cálculo de tamaño muestral que garantice la representatividad de todos los establecimientos, fueron pocos los que se negaron a participar 12%(22).

En lo que se refiere a la sintomatología y la presentación de retraso, solo se observó diferencia significativa entre RT y dolor de pecho, posiblemente debido al tamaño y la homogeneidad de la muestra, no se observaron diferencias con otros síntomas.

Por último, llama la atención que todos los casos no adherentes fueron TB Pulmonar, similar a lo observado en un estudio realizado en el noroeste de Etiopía(92) y en Rusia(104). Esta es una característica importante dado que el 90% de estos casos son BK positivo y la no adherencia se relaciona con mayor tiempo de contagio en la comunidad y riesgo de resistencias, además de recaídas y muerte(92). Ante esta situación la Subsecretaría de Salud Pública de Chile, debe revisar la norma técnica del Programa Nacional de control y eliminación de la TB, dado que aquellos pacientes que toman el tratamiento según las recomendaciones actuales del programa deben acudir a los establecimientos de salud, situación no compatible con los horarios laborales, además el esquema trisemanal actual debe reemplazarse por dosis diarias, porque los pacientes no solo no toman tratamiento sábado y domingo, sino también los días festivos, en consecuencia si un viernes o lunes es festivo en la fase diaria, pasará sin tratamiento tres días o más y en caso de la fase de continuación implica hasta una semana.

En este sentido debe incorporarse un acceso más fácil a los medicamentos como la administración del DOTS en otros espacios como el lugar de trabajo y en los barrios(17)(145), así como soluciones efectivas que aborden preocupaciones relacionadas con los viajes y en especial entre zonas fronterizas(145), así como el uso de la tecnología para reforzar las actividades de identificación de casos, aislamiento y seguimiento de pacientes y contactos especialmente de los casos bacilíferos, que son los responsables de la transmisión comunitaria; tal como lo han propuesto otros estudios(17) y como se está realizando en la actual pandemia de Covid-19 dado que ambas enfermedades son de transmisión aérea de persona a persona(146).

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

5.1. DISCUSION GENERAL

Los resultados de esta tesis muestran que los factores que explican parte de la epidemia en la ciudad de Arica es el retraso en el inicio del tratamiento y la no-adherencia, tal como se ha observado en otros estudios a nivel internacional(89)(122) y que han sido reconocidos como problemas desatendidos por los responsables del programa nacional de control y eliminación de la TB en Chile.

Los resultados sugieren que el consumo de alcohol es el factor modificable y que se relaciona con retraso en el inicio del tratamiento y la no-adherencia. Esto puede deberse a que estas personas pueden demandar menos atención médica, lo que conlleva a retrasos en el diagnóstico/inicio de tratamiento y resultados deficientes del tratamiento; abandono, inasistencias, fracasos, resistencias y mortalidad(132). En Chile el consumo de alcohol es un problema importante de salud pública que afecta a los más jóvenes y en mayor proporción a hombres, aunque la brecha hombre mujer cada vez se está acortando. Además, los efectos y problemas de salud difieren según el sector social al que se pertenece, observándose mayores consecuencias en los grupos sociales menos acomodados(147). Esto es un fiel reflejo de lo que pasa con la TB.

La existencia de retraso diagnóstico y la prevalencia de no-adherencia deja en evidencia las debilidades existentes en el programa, especialmente en la identificación de casos y contactos y en el proceso de tratamiento. La búsqueda de casos se realiza habitualmente en los centros de salud y la localización de contactos solo se registran a los contactos domiciliarios o escolares, esto es una limitación importante dado que la gran mayoría de los casos se concentra en población económicamente activa, que trabaja y de ellos más de la mitad lo hace en los sectores informales, situación que los hace más susceptibles a contagiarse de TBP y enfermar. El tratamiento ha demostrado que es efectivo frente a la TB, sin embargo, si los esquemas de tratamiento no se toman correctamente podrían generar dosis insuficientes para combatir la bacteria y generar posibles resistencias hacia los antibióticos utilizados(148)(149) En Chile

los esquemas de tratamiento utilizados, se administra bajo observación directa del personal de salud y en horario laboral, lo que se transforma en una barrera importante para los pacientes que trabajan, además de dejar a los pacientes sin tratamiento los fines de semana y días festivos. Este tipo de esquemas utilizados puede haber tenido un impacto en el aumento de resistencia y multi-resistencia en el país que según los informes nacionales del programa se puede observar que los casos de TB-MDR aumentó considerablemente pasando de 12 casos en el 2011(127) a 30 casos en el 2019(22).

En Chile la letalidad es muy superior a los demás países de la región(22), si bien, tiene una población más envejecida que el resto de los países y podría explicar en parte la elevada letalidad, consideramos que el problema principal es el retraso diagnóstico/inicio de tratamiento seguido de la no-adherencia tal cómo se observó en los resultados de este estudio, es muy probable que en el resto del país el retraso al diagnóstico/inicio de tratamiento sea aún mayor, dado que Arica al ser zona de frontera que colinda con Perú y Bolivia que son países de alta prevalencia estaría más sensibilizado con la TB.

Finalmente, llama la atención el alto porcentaje de diagnóstico mediante baciloscopia positiva entre los casos de TBP, lo cual no hace más que reafirmar el diagnóstico tardío y en etapas avanzadas de la enfermedad, así como retrasos en el inicio de tratamiento. Esto también confirma que el diagnóstico en Chile se sigue haciendo con los métodos tradicionales (baciloscopia y cultivo) que tienen importantes desventajas en términos de sensibilidad y especificidad, lo que sugiere una falta de modernización del programa, a pesar que en los últimos años han surgido nuevos avances tecnológicos en diagnóstico y tratamiento de TB(150).

5.2. CONCLUSIONES GENERALES

Después de los dos estudios realizados se puede concluir, que:

1. Existe un largo período de transmisión comunitaria que se observa en la mediana de días desde el inicio de síntomas y la fecha de diagnóstico.
2. La mediana en días de retraso al diagnóstico observada en los servicios de salud refleja la experiencia del personal de salud frente a la tuberculosis; sin embargo, el elevado retraso total indica debilidades en la gestión del programa.
3. El hecho de haber obtenido una mediana en días retraso mayor de RP en comparación con el RSS, indica mayor desconocimiento de la población de los signos y síntomas.
4. La prevalencia de no adherencia, indica que uno de cada cinco incumple el tratamiento y esto está relacionado con las características de la zona y las condiciones sociales de los afectados; personas jóvenes, con el elevado porcentaje de informalidad laboral (65%).
5. En ambos estudios el factor de riesgo modificable fue el consumo de alcohol y este podría ser uno de los factores importantes que estaría impidiendo alcanzar tasas de eliminación avanzada en Chile.
6. Esta tesis abordó dos de los problemas desatendidos y reconocidos como tal por el programa nacional de Tuberculosis.

CAPITULO VI
LIMITACIONES, FORTALEZAS Y
RECOMENDACIONES

6.1.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones del estudio fueron el tamaño de la muestra, que no permitió observar asociaciones con variables conocidas e identificadas en otros estudios como VIH, Diabetes, entre otras.

Segundo el estudio se llevó a cabo con personas que aceptaron participar voluntariamente y que se encontraban atendándose en el programa nacional de control de Tuberculosis, lo cual puede conducir a sesgos de selección. Sin embargo, fueron prácticamente casi todos los pacientes en tratamiento de TB en la zona.

Tercero el auto reporte de los participantes puede conllevar a sesgos de memoria y este a sesgo de información, sin embargo; estos se minimizaron al revisar sobre todo fechas en los registros del programa.

Finalmente, otro factor relacionado con la endemia y no abordado en esta tesis es el diagnóstico y tratamiento de la infección latente que ha tenido importante impacto en la disminución de las tasas en otros contextos y en especial en países con baja prevalencia. En Chile la TB latente es un problema desatendido y aún no contemplado en las directrices del programa de TB.

6.2. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Estudio pionero

Las fortalezas del estudio radican en que es el primer estudio que describe el tiempo de retraso diagnóstico de TBP en Arica y en Chile y en personas con baciloscopia positiva; y la forma de medición de la no adherencia.

Participación de los pacientes

La fortaleza de este estudio es que todos los casos de TB involucrados eran atendidos en los cinco centros de salud municipales de atención primaria y aunque es difícil generalizar los hallazgos debido a que no se realizó un cálculo de tamaño muestral que garantice la representatividad de todos los establecimientos, fueron pocos los que se negaron a participar 12%(22).

Apoyo del personal de salud en los CESFAM

Contar con el apoyo del personal paramédico y profesional, encargados de la entrega del tratamiento a los pacientes pertenecientes al Programa, fue indispensable para la recogida de la información.

6.3.RECOMENDACIONES

1. El programa nacional de TB debe concientizar sobre los síntomas de la TB y la búsqueda temprana de atención, así como fortalecer la capacidad de la atención de los servicios de salud para aumentar la sospecha de identificación de casos, capacitando a todo el personal del área de la salud y no solo a personal directamente relacionado con el programa.
2. También se debe revisar la norma técnica del PROCET, dado que aquellos pacientes que toman el tratamiento según las recomendaciones actuales del programa deben acudir a los establecimientos de salud, situación no compatible con los horarios de trabajo y además incluir fines de semana y festivos en la ingesta.
3. Es necesario que en las regiones del norte de Chile caracterizadas por altas tasas de TB, se introduzcan nuevos métodos diagnósticos que tengan mayor sensibilidad y especificidad y que detecten la enfermedad en etapas más tempranas y permitan obtener el resultado ojalá durante el día de la consulta, así como reemplazar el esquema trisemanal por un esquema de dosis diarias, porque como ya se mencionó incluso los pacientes adherentes no toman tratamiento sábado, domingo y días festivos.
4. Se deben generar nuevos indicadores de medición de la no-adherencia, no solo el abandono como lo indica el PROCET, sino que también las inasistencias esporádicas, dado que el tratamiento es fundamental para el control y eliminación de la TB, por lo que su estimación debe ser monitoreada por los programas de control.
5. Se deben evaluar estrategias para fomentar la adherencia, que involucren a los familiares, amigos u otras personas, incluso ex pacientes de tuberculosis que puedan acompañar a sobrellevar el largo proceso de tratamiento de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WHO. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. 2019. Available from: https://www.m-culture.go.th/mculture_th/download/king9/Glossary_about_HM_King_Bhumibol_Adulyadej's_Funeral.pdf
2. Brooks G, Carroll K, Morse J, Butel J, Morse S, Mietzner T. *Jawetz microbiología*. 25^a. MacGrawHill, editor. Mexico; 2012. 289–299 p.
3. área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR . Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Archivos De Bronconeumología* [Internet]. 2002;38(9):441–51. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289602752599>
4. MINSAL. Programa Nacional Para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis NORMAS TÉCNICAS PARA EL CONTROL Y LA [Internet]. 2014. 6–56 p. Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/NORMA_TECNICA_TUBERCULOSIS.pdf
5. Altet M, Alcaide J, Canela J, Milá C, Jiménez M, Souza M, et al. Estudio del Retraso Diagnóstico de la Tuberculosis Pulmonar Sintomática. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2003;39(4):146–52. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289603753484>
6. Li Y, Ehirí J, Tang S, Li D, Bian Y, Lin H, et al. Factors associated with patient, and diagnostic delays in Chinese TB patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2013;11:156. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289603753484>
7. WHO. The End TB Strategy [Internet]. 2014. Available from: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1
8. Huong NT, Vree M, Duong BD, Khanh VT, Loan VT, Co N V., et al. Delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis patients in Vietnam: A cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2007;7(110):1–8. Available from: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-7-110>
9. Ngadaya ES, Mfinanga GS, Wandwalo ER, Morkve O. Delay in Tuberculosis case detection in Pwani region, Tanzania. a cross sectional study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2009;9(196):1–8. Available from: <https://d-nb.info/1107599199/34>
10. Chang C, Esterman A. Diagnostic delay among pulmonary tuberculosis patients in sarawak, malaysia: a cross-sectional study. *Rural Remote Health* [Internet]. 2006;7:667. Available from: <https://www.rrh.org.au/journal/article/667>
11. Osei E, Akweongo P, Binka F. Factors associated with Delay in diagnosis among tuberculosis patients in Hohoe Municipality , Ghana. *BMC Public Health* [Internet]. 2015;15(721):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1922-z>
12. Needham DM, Foster SD, Tomlinson G, Godfrey-faussett P. Socio-economic , gender and health services factors affecting diagnostic delay for tuberculosis patients in urban Zambia. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2001;6(4):256–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-3156.2001.00709.x>
13. Gaviria MB, Henao HM, Martínez T, Bernal E. Papel del personal de salud en el diagnóstico tardío de la tuberculosis pulmonar en adultos de Medellín

- , Colombia. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2010;27(2):83–92. Available from: https://www.academia.edu/28769879/Papel_del_personal_de_salud_en_el_diagnóstico_tardío_de_la_tuberculosis_pulmonar_en_adultos_de_Medellín_Colombia
14. Mostaza J, Garcia N, Fernandez S, Bahamonde A, Fuentes M, Palomo M. Análisis y factores predictores del retraso en la sospecha diagnóstica y tratamiento de los pacientes hospitalizados con tuberculosis pulmonar. An Med Interna [Internet]. 2007;24(10):478–83. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007001000004&script=sci_arttext&tlng=en
 15. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International Standards for Tuberculosis Care diagnosis treatment public health. Lancet infect Dis [Internet]. 2006;6:710–25. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf
 16. Lambert ML, Van der Stuyft P. Editorial : Delays to tuberculosis treatment : shall we continue to blame the victim ? Trop Med Int helth [Internet]. 2005;10(10):945–6. Available from: <http://dSPACE.itg.be/bitstream/handle/10390/1321/2005tmih0945.pdf;sequence=1>
 17. Kulkarni P, Akarte S, Mankeshwar R, Bhawalkar J, Banerjee A, Kulkarni A. Non - Adherence of New Pulmonary Tuberculosis Patients to Anti - Tuberculosis Treatment. Ann Med Health Sci Res [Internet]. 2013;3(1):67–74. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/amhsr/article/view/87730>
 18. Teshome T, Kassahun W, Bati T, Abrha G. The prevalence and factors associated for anti-tuberculosis treatment non-adherence among pulmonary tuberculosis patients in public health care facilities in South Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Public Health [Internet]. 2017;17(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12889-017-4188-9.pdf>
 19. Zegeye A, Dessie G, Wagnew F, Gebrie A, Mohammed S. Prevalence and determinants of anti- tuberculosis treatment non-adherence in Ethiopia : A systematic review and meta- analysis. PLoS One [Internet]. 2019;14(1):e0210422. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210422>
 20. Dheda K, Migliori GB. The global rise of extensively drug-resistant tuberculosis: Is the time to bring back sanatoria now overdue? Lancet [Internet]. 2012;379(9817):773–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61062-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61062-3)
 21. MINSAL. Manual de Procedimientos para la Atención Primaria. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. 2006. 64 p.
 22. MINSAL. Informa de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis [Internet]. Santiago Chile; 2019. Available from: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/INFORME-TUBERCULOSIS-2019.pdf>
 23. Del B, Nacional C. Salud y Migración en la Región de Arica y Parinacota. 2018;(56).
 24. Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica [Internet]. 5th ed. elsevier, editor. Madrid España; 2007. 297–310 p. Available from: <https://books.google.cl/books?id=ib7AiOFZE->

- 0C&lpg=PP1&pg=PP6#v=onepage&q&f=false
25. Cascante J, Hueto J. Tuberculosis como enfermedad ocupacional TT - Tuberculosis as occupational disease. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2015;28(1):107–15. Available from: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/artrevista/pdf/rpmesp2012.v29.n2.a11.pdf>
 26. Granich R, Binkin NJ, Jarvis WR, Simone PM. Normas para la Prevención de la Transmisión de la Tuberculosis en los Establecimientos de Asistencia Sanitaria en Condiciones de Recursos Limitados [Internet]. ginebra, suiza; 2002. 5–50 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67288/WHO_TB_99.269_spa.pdf
 27. Úriz J, Repáraz J, Castiello J, Sola J. Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2007;30(SUPPL. 2):131–42. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v28s1/original13.pdf>
 28. Lugones M, Bermúdez M, Pichs L, Pieiga E. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. 2007;45(2). Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/2232/223219929007.pdf>
 29. Cartes JC. History of tuberculosis. *Rev medica costa rica y centroamérica* [Internet]. 2013;605:145–50. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc131z.pdf>
 30. Sotomayor H, Burgos J, Arango M. Demostración de tuberculosis en una momia prehispánica colombiana por la ribotipificación del ADN de *Mycobacterium tuberculosis*. *Biomédica* [Internet]. 2004;24:18–26. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v24s1/v24sa04.pdf>
 31. Lombardi GP, Cáceres UG. Diagnostic levels, and a paleoepidemiological hypothesis multisystemic tuberculosis in a pre- colombian peruvian mummy: four diagnostic levels, and a paleoepidemiological hypothesis. *chungará Rev antropológica Chil* [Internet]. 2000;32(1):55–60. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73562000000100010&script=sci_arttext
 32. Bastida R, Quse V, Guichón R. La Tuberculosis en grupos de cazadores recolectores de patagonia y tierra del fuego: nuevas alternativas de contagio a través de la fauna silvestre. *Rev argentina Antropol biológica* [Internet]. 2011;13(1):83--95. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3822/382239055008.pdf>
 33. Fishman A. *Fishman`s manual of pulmonary diseases and disorders*. MacGrauHill, editor. México; 2004.
 34. Quezada-Andrade S, Sanchez- Giler S. Vacuna contra la tuberculosis BCG : Eficacia y efectos adversos BCG vaccine against tuberculosis : Efficacy and adverse effects. *Rev Cienc UNEMI* [Internet]. 2015;8(16):120–5. Available from: [http://repositorio.unemi.edu.ec/bitstream/123456789/3122/1/VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS BCG EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS.pdf](http://repositorio.unemi.edu.ec/bitstream/123456789/3122/1/VACUNA%20CONTRA%20LA%20TUBERCULOSIS%20BCG%20EFICACIA%20Y%20EFECTOS%20ADVERSOS.pdf)
 35. Farga V, Caminero J. tuberculosis. 3ª. Mediterraneo, editor. Santiago Chile; 2012. 3–474 p.
 36. Broglia B, Bonifachich E, Cerqueiro MC, Díaz N, Diez G, Laube G, et al. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil: resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2002;100(2):159. Available from:

- [https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/159\(1\).pdf](https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/159(1).pdf)
37. Bermejo MC, Clavera I, de la Rosa M, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis Epidemiology of tuberculosis. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2007;30(2):7–19. Available from: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/2055>
 38. WHO. Global report WHO 2018 [Internet]. 2018. 1–277 p. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
 39. Farga V, Zuñiga M, Marcone P, Riquelme C. Reflexiones sobre la tuberculosis en Chile, 2006. Rev Chil Enfermedades Respir [Internet]. 2007;23:59–66. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v23n1/art10.pdf>
 40. Victorino F, Rodriguez J. Tuberculosis latente. Rev Chil Enf Respir [Internet]. 2012;28:61–8. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v28n1/art09.pdf>
 41. García Alcover J. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis [Internet]. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geim/dcientificos/documentos/geim-dc-2010-tuberculosis.pdf>
 42. Houben R, Dodd P. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med [Internet]. 2016;13(10):1–13. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1002152&type=printable>
 43. WHO. Un Marco Ampliado de DOTS para el Control Eficaz de la Tuberculosis Alto a la Tuberculosis [Internet]. 2002. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67790/WHO_CDS_TB_2002.297_spa.pdf?sequence=1
 44. NACIONES UNIDAS. THE PARADIGM: Global plan to END TB: 2018-2022 [Internet]. 2018. 3–180 p. Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR_2018-2022_Digital.pdf
 45. PAHO. Tuberculosis en las Americas 2018 [Internet]. 2018. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
 46. Tasillo A, Salomon J, Trikalinos T, Hosburgh R, Marks S, Liinas B. Cost-effectiveness of testing and treatment for latent tuberculosis infection in residents born outside the united states with and without medical comorbidities in a simulation model. HHS public Acces [Internet]. 2017;177(12):1755–64. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/153362987.pdf>
 47. OPS. Tuberculosis en las Americas Informe Regional 2019 [Internet]. 2019. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52815/9789275322741_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 48. Bedregal P, Margozzini P. Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. 2008;1–101. Available from: <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/602/3895.pdf?sequence=1>
 49. MINSAL. Epidemiológica Y Operacional Del Programa Nacional De Tuberculosis 2018 [Internet]. 2018. Available from:

- <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/01/INFORME-TBC-2018.pdf>
50. MINSAL. Minsal Programa nacional de control y eliminación de la tuberculosis, Departamento de enfermedades transmisibles, División de Prevención y control de enfermedades INFORME DE SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y OPERACIONAL DEL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS 2017 [Internet]. Santiago, Chile; 2018. 5–34 p. Available from: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/06/Informe-de-Situación-de-Tuberculosis-2016.pdf
 51. MINSAL. “ TUBERCULOSIS ” informe de situación Chile, 2016 [Internet]. 2017. Available from: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/06/Informe-de-Situación-de-Tuberculosis-2016.pdf
 52. Horna-Campos O, Pimentel M, Oyarce AM, Castro J. Tendencia de las tasas de tuberculosis en población inmigrante y chilena. Rev Enf Emerg [Internet]. 2019;18(3):101–6. Available from: http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a723/1_ORIGINAL_ENF-EMERG004-2018_horna-campos.pdf
 53. Zúñiga G M. La eliminación de la tuberculosis como problema de Salud Pública. Situación de Chile en el año 2008. Vol. 25, Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias. 2009. 117–126 p.
 54. MINSAL. Objetivos Sanitarios: Metas 2011- 2020 [Internet]. Santiago Chile; 2010. Available from: <https://data.miraquetemiro.org/sites/default/files/documentos/Metas 2011-2020 - Ministerio de Salud.pdf>
 55. MINSAL. Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis [Internet]. 2015. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/MANUAL-PROCEDIMIENTOS-TUBERCULOSIS_185x260_final.pdf
 56. Cáceres-Burton K. Informe: Situación epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual en Chile, 2017. Rev Chil infectología [Internet]. 2019;36(2):221–33. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v36n2/0716-1018-rci-36-02-0221.pdf>
 57. Ferrufino J. Patología de la tuberculosis pulmonar. rev Med Hered [Internet]. 1993;4(2):92–8. Available from: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/44013527/395-1025-1-PB.pdf?1458704493=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DPatologia_de_la_tuberculosis_pulmonar_Pu.pdf&Expires=1602710273&Signature=c0kTCsfDeAixSo3jhtLRTkmWbW~FNyAzcPHyDRd7OfptnE~zfn4-BX
 58. Boldú J, Cebollero P, Abu J, Prado A De. Treatment of pulmonary tuberculosis. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2007;30(2):99–115. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original7.pdf>
 59. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. Dep Epidemiol Div Planif Sanit Subsecr Salud Pública [Internet]. 2017;61. Available from: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
 60. Salinas J, Calvillo S, Caylà J, Nedel FB, Martín M, Navarro A. Delays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Coahuila , Mexico. INT J TUBERC LUNG DIS [Internet]. 2012;16(9):1193–8. Available from: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iuatld/10273719/v16>

- n9/s12.pdf?expires=1597889188&id=0000&titleid=3764&checksum=1ECB61764DDA4B280C4EB7CCE50D3529
61. Bonadonna LV, Saunders MJ, Zegarra R, Evans C, Alegria-flores K, Guio H. Why wait ? The social determinants underlying tuberculosis diagnostic delay. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(9):1–18. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0185018&type=printable>
 62. Khazaei S, Mansournia M, Nematollahi S, Ayubi E, Zahiri A, Mohamadian-Hafshejani A, et al. Determinants of delay in tuberculosis diagnosis in Hamadan province , 2006 À 2014. *Egypt J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2016;(4):811–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.06.003>
 63. Deponti GN, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin P de TR. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: a prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 13;13(1):538. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/81619815.pdf>
 64. Tattevin P, Che D, Fraisse P, Gatey C, Guichard C, Antoine D, et al. Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2012;16(4):510–5. Available from: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iatId/10273719/v16n4/s16.pdf?expires=1602373350&id=0000&titleid=3764&checksum=29BF6230341792CA6C56D34CCDFC0E79>
 65. Cheng S, Chen W, Yang Y, Chu P, Zhao M. Effect of Diagnostic and Treatment Delay on the Risk of Tuberculosis Transmission in Shenzhen , China: An Observational Cohort Study , 1993 – 2010. *PLoS One*. 2013;8(6):e67516.
 66. Sreeramareddy CT, Panduru K V, Menten J, Van den Ende J. time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literatura. *Bio Med Cent* [Internet]. 2009;9:91. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Kishore_Panduru/publication/26286014_Time_delays_in_diagnosis_of_pulmonary_tuberculosis_A_systematic_review_of_literature/links/57598bc008ae414b8e43eacf/Time-delays-in-diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-A-systematic-r
 67. Getnet F, Demissie M, Assefa N, Mengistie B, Worku A. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings : systematic review and meta- analysis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2017;17(202):1–15. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12890-017-0551-y.pdf>
 68. Mhalu G, Weiss MG, Hella J, Mhimbira F, Mahongo E, Schindler C, et al. Explaining patient delay in healthcare seeking and loss to diagnostic follow-up among patients with presumptive tuberculosis in Tanzania : a mixed-methods study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2019;(19):217. Available from: https://media.proquest.com/media/hms/PFT/1/O2qZB?_a=ChgyMDIwMTAxNDIyMjg1MDE3MTo4Nzc4MzcaCk9ORV9TRUFSSQ0giDzlwMS4yNDYuMTQwLjE3MioFNDQ4MjEyCjlyMTE0MDU0NDQ6EE9wZW52aWV3Q2I0YXRpb25CATBSBk9ubGluZVoCRIRiA1BGVGoKMjAxOS8wMS8wMXIK

- MjAxOS8xMi8zMXoAkgEGT25saW5lygFzTW9
69. Saifodine A, Gudo PS, Sidat M, Black J. Patient and health system delay among patients with pulmonary tuberculosis in Beira city, Mozambique. *BMC Public Health* [Internet]. 2013;13(1):559. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/1471-2458-13-559.pdf>
 70. Mesfin MM, Newell JN, Walley JD, Gessessew A, Madeley RJ. Delayed consultation among pulmonary tuberculosis patients: A cross sectional study of 10 DOTS districts of Ethiopia. *BMC Public Health* [Internet]. 2009;9:1–10. Available from: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/42622201/1471-2458-9-53.pdf?1455304037=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DDelayed_consultation_among_pulmonary_tub.pdf&Expires=1602514543&Signature=g0SsvnjFJg-hyebC218UkVwvD9~hJ00ply1Q6FIURxdc3-cvjqiCg
 71. Laohasiriwong W, Mahato RK, Koju R, Vaeteewootacharn K. Delay for First Consultation and Its Associated Factors among New Pulmonary Tuberculosis Patients of Central Nepal. *Tuberc Res Treat* [Internet]. 2016;2016:1–8. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/205894842.pdf>
 72. Makwakwa L, Sheu M, Chiang C, Lin S, Chang PW. Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of new and retreatment pulmonary tuberculosis cases in Malawi. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14:132. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2334-14-132>
 73. Takarinda KC, Harries AD, Nyathi B, Ngwenya M, Mutasa-Apollo T, Sandy C. Tuberculosis treatment delays and associated factors within the Zimbabwe national tuberculosis programme. *BMC Public Health* [Internet]. 2015;15:29. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Kudakwashe_Takarinda2/publication/271596770_Tuberculosis_treatment_delays_and_associated_factors_within_the_Zimbabwe_national_tuberculosis_programme/links/54d0c9870cf298d65668d075/Tuberculosis-treatment-delays-and-asso
 74. Seid A, Metaferia Y. Factors associated with treatment delay among newly diagnosed tuberculosis patients in Dessie city and surroundings , Northern Central Ethiopia : a cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18:931. Available from: <https://d-nb.info/1168090539/34>
 75. Rodríguez DA, Verdonck K, Bissell K, Victoria JJ, Khogali M, Marín D, et al. Monitoring delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis in eight cities in Colombia. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal* [Internet]. 2016;39(1):12–8. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2016.v39n1/12-18/en>
 76. Bogale S, Diro E, Mazengia Shiferaw A, Kindie Yenit M. Factors associated with the length of delay with tuberculosis diagnosis and treatment among adult tuberculosis patients attending at public health facilities in Gondar town, Northwest, Ethiopia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12879-017-2240-0.pdf>
 77. Quattrocchi A, Barchitta M, Nobile CGA, Prato R, Sotgiu G, Casuccio A, et al. Determinants of patient and health system delay among Italian and foreign-born patients with pulmonary tuberculosis: A multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8:e19673.

78. Li T, Zhang H, Shewade HD, Soe KT, Wang L, Du X. Patient and health system delays before registration among migrant patients with tuberculosis who were transferred out in China. 2018;1–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12913-018-3583-y>
79. Kalan M, Sis H, Kelkar V, Harrison SH, Goins GD. The identification of risk factors associated with patient and healthcare system delays in the treatment of tuberculosis in Tabriz , Iran. BMC Public Health [Internet]. 2018;18:174. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12889-018-5066-9.pdf>
80. Balew Shiferaw M, Moges Zegeye A. Delay in tuberculosis diagnosis and treatment in Amhara state , Ethiopia. BMC Heal [Internet]. 2019;7(19):1–8. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12913-019-4056-7.pdf>
81. Silva DR, Müller AM, Roth Dalcin P de T. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study. BMC Infect Dis [Internet]. 2012;12(1):57. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/57>
82. Gundersen Storla D, Yimer S, Aksel Bjune G. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health [Internet]. 2008;8(15):1–9. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/1471-2458-8-15.pdf>
83. Cai J, Wang X, Ma A, Wang Q, Han X, Li Y. Factors Associated with Patient and Provider Delays for Tuberculosis Diagnosis and Treatment in Asia : A Systematic Review and. plo one [Internet]. 2015;10(3):e0120088. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373856/pdf/pone.0120088.pdf>
84. Said K, Hella J, Mhalu G, Chiryankubi M, Masika E, Maroa T, et al. Diagnostic delay and associated factors among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. Infect Dis Poverty. 2017;6:64.
85. Chen C, Chiang C, Pan S, Wang J, Lin H. Health system delay among patients with tuberculosis in Taiwan: 2003 – 2010. BMC Infect Dis [Internet]. 2015;15:491. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1228-x>
86. Alavi SM, Bakhtiyariniya P, Albagi A. Factors associated with delay in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. Jundishapur J Microbiol [Internet]. 2015;8(3):e19238. Available from: https://media.proquest.com/media/pq/classic/doc/3728656931/fmt/pi/rep/NONE?_a=ChgyMDIwMTAxMTAxNTAyMjgxMzo4OTMzODMaCk9ORV9TRUFSSQ0giDjIwMS4yNDYuMTM5LjMzKgU1NTAyMDIKMTY5MTU4NTk5MDoQT3BlbnZpZXdDaXRhdGlvbkIBMFIGT25saW5lWgJGVGIDUEZUaGoyMDE1LzAzLzAxcgoyMDE1LzAzL
87. Bustamante-Montes LP, Borja-Aburto V, Gomez-Muñoz A, Becerra-Posada F. Predictors of death from pulmonary tuberculosis : The case of Veracruz , Mexico Predictors of death from pulmonary tuberculosis : the case of Veracruz , Mexico. INT J TUBERC LUNG DIS [Internet]. 2000;4(3):208–15. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Becerra-Posada/publication/12565451_Predictors_of_death_from_pulmonary_tuberculosis_The_case_of_Veracruz_Mexico/links/0fcfd50b7f002002870000

- 00/Predictors-of-death-from-pulmonary-tuberculosis-The-case-of-Verac
88. Diallo A, Lucien D, Tassambedo S, Sawadogo R, Meda N. Factors associated with tuberculosis treatment failure in the Central East Health region of Burkina Faso. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2018;8688(30):293. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/30/293/full/%0A>
 89. Sewunet H, Woretaw A. Non - adherence to anti - tuberculosis treatment , reasons and associated factors among TB patients attending at Gondar town health centers , Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018;11:691. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3789-4>
 90. Navarro C, Rueda J, Mendoza J. Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes con TB Factors associated with the abandonment of tuberculosis treatment in patients with TB Abstract Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose em pacientes com. *Rev Cienc y Cuid* [Internet]. 2013;10(1):19–27. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4454779>
 91. Gugssa C, Shimels T, Bilal Al. Journal of Infection and Public Health Factors contributing to non-adherence with treatment among TB patients in Sodo Woreda , Gurage Zone , Southern Ethiopia : A qualitative study. *J Infect Public Health* [Internet]. 2017;10(5):527–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.11.018>
 92. Tesfahuneygn G, Medhin G, Legesse M. Adherence to anti - tuberculosis Treatment and treatment outcomes Among tuberculosis patients in Alamata District , northeast Ethiopia. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015;8:503. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13104-015-1452-x.pdf>
 93. Herrero M, Ramos S, Arrossi S. Determinants of non adherence to tuberculosis treatment in Argentina : barriers related to access to treatment. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2015;18(2):287–98. Available from: <https://www.scielo.org/pdf/rbepid/2015.v18n2/287-298/en>
 94. Blasco T, Galindo S. Abandono del Tratamiento Antituberculoso en la Poblacion la Movilidad y la falta de Apoyo Familiar. *Gac Sanit* [Internet]. 2009;23(Supl 1):80–5. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213911109003100?token=F21F62B851DCCF9AB0A0DD89E3B0834C6B63E3E24B759E2E35529282D23986C64ABB17530C3BCD5AC269F04BE9F255D4>
 95. Kigozi G, Heunis C, Chikabvu P, Botha S, Van Rensburg D. International Journal of Infectious Diseases Factors influencing treatment default among tuberculosis patients in a high burden province of South Africa. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;54:95–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.407>
 96. Gallardo C, Velasquez M, Requena J, Miralles J, Rigo M, Aranaz J. Factores Asociados a la Adherencia en el Tratamiento de la Infección Tuberculosa. *Aten Primaria* [Internet]. 2014;46(1):6–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.05.009>
 97. Zhou C, Chu J, Liu J, Tobe RG, Gen H, Wang X, et al. Adherence to Tuberculosis Treatment among Migrant Pulmonary Tuberculosis Patients in Shandong , China : A Quantitative Survey Study. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(12):e52334. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0052334&type=printable>

98. Basnet R, Hinderaker SG, Enarson D, Malla P, Mørkve O. Delay in the diagnosis of tuberculosis in Nepal. *BMC Public Health* [Internet]. 2009;9:236. Available from: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/1471-2458-9-236.pdf>
99. Rabin AS, Kuchukhidze G, Sanikidze E, Kempker RR, Blumberg HM. Prescribed and self-medication use increase delays in diagnosis of tuberculosis in the country of Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2013;17(2). Available from: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/prescribed-and-self-medication-use-increase-delays-in-diagnosis-of-tuberculosis-in-the-country-of-georgia.pdf>
100. Ferrer X, Kirschbaum A, Toro J, Jadue J, Muñoz M, Espinoza A. Al tratamiento del adulto en santiago, dherencia. *Pan Am J Public Heal* [Internet]. 1988;111(5):423–31. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/16568/v111n5p423.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
101. Ayisi JG, Van Hoog AH, Agaya JA, Mchembere W, Nyamthimba PO, Muhenje O, et al. Care seeking and attitudes towards treatment compliance by newly enrolled tuberculosis patients in the district treatment programme in rural western Kenya : a qualitative study. *BMC Public Health* [Internet]. 2011;11:512–5. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/515%0ARESEARCH>
102. Adane Awoke A, Alene Addis K, Koye Negese D, Zeleke Megabiaw B. Non-Adherence to Anti-Tuberculosis Treatment and Determinant Factors among Patients with Tuberculosis in Northwest Ethiopia. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(11):e78791. Available from: https://www.scienceopen.com/document_file/f7426e46-e35c-465f-ac04-1fd73bb980ae/PubMedCentral/f7426e46-e35c-465f-ac04-1fd73bb980ae.pdf
103. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res* [Internet]. 2009;10:121. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Marti_Casals/publication/40044523_Tuberculosis_treatment_adherence_and_fatality_in_Spain/links/004635154ac3a07e99000000/Tuberculosis-treatment-adherence-and-fatality-in-Spain.pdf
104. Gelmanova IY, Keshavjee S, Golubchikova VT, Berezina VI, Strelis AK, Yanova G V, et al. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk , Russian Federation: non-adherence , default and the acquisition of multidrug resistance. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2007;85(9):703–11. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/bwho/2007.v85n9/703-711/en>
105. Wanyonyi AW, Wanjala PM, Githuku J, Oyugi E, Kutima H. Supplement article Factors associated with interruption of tuberculosis treatment among patients in Nandi County , Kenya 2015. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2017;28(Suppl 1):1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113692/pdf/PAMJ-SUPP-28-1-11.pdf>
106. Ruru Y, Matasik M, Oktavian A, Seniorita R, Mirino Y, Tarigan LH, et al. Factors associated with non-adherence during tuberculosis treatment among patients treated with DOTS strategy in Jayapura, Papua Province, Indonesia. *Glob Health Action* [Internet]. 2018;11(1):1–8. Available from:

- <https://doi.org/10.1080/16549716.2018.1510592>
107. Pissis A. Geografía física de Chile [Internet]. 1875. Available from: <http://www.memoriachilena.gob.cl/archivos2/pdfs/mc0017561.pdf>
 108. Instituto Nacional de Estadísticas Chile. POBLACIÓN de CHILE 2002-2035 TOTALES REGIONALES , POBLACIÓN URBANA Y RURAL Síntesis de resultados. 2019;13. Available from: https://www.ine.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/publicaciones-y-anuarios/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-2002-2035_base-2017_reg_área_síntesis.pdf?sfvrsn=aaeb88e7_5
 109. Ministerio de Defensa Nacional. Libro de la Defensa Nacional 1a Parte: EL ESTADO DE CHILE [Internet]. Libro de la Defensa Nacional de Chile 2010. 2010. 24–75 p. Available from: https://www.resdal.org/caeef-resdal/assets/chile---libro_de_la_defensa_1.pdf
 110. di Castrii F, Hajek ER. Bioclimatología De Chile. 1976. 128 pp.
 111. Biblioteca nacional digital. Chile y sus fronteras [Internet]. memoria chilena. 2020. 1984–1986 p. Available from: <http://www.memoriachilena.gob.cl/602/w3-printer-100589.html>
 112. INE. Conceptos Tabulados Censo 2017 [Internet]. 2018. 44 p. Available from: http://resultados.censo2017.cl/download/Conceptos_Tabulados.pdf
 113. Horna-Campos OJ, Sánchez-Pérez HJ, Sánchez I, Bedoya A, Martín M. Public transportation and pulmonary tuberculosis, Lima, Peru. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2007;13(10):1491–3. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.306.3900&rep=rep1&type=pdf>
 114. Romero-Sandoval NC, Flores-Carrera OF, Sánchez-Pérez HJ, Sánchez-Pérez I, Mateo MM. Pulmonary tuberculosis in an indigenous community in the mountains of Ecuador. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2007;11(5):550–5. Available from: [719/v11n5/s14.pdf?expires=1605926915&id=0000&titleid=3764&checksum=966300E12CEE2283E60D662AA46B59D1](http://www.ingentaconnect.com/deliver/connect/iuatld/10273719/v8n2/s4.pdf?expires=1605926915&id=0000&titleid=3764&checksum=966300E12CEE2283E60D662AA46B59D1)
 115. Paynter S, Hayward A, Wilkinson P, Lozewicz S, Coker R. Patient and health service delays in initiating treatment for patients with pulmonary tuberculosis: Retrospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2004;8(2):180–5. Available from: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iuatld/10273719/v8n2/s4.pdf?expires=1602768525&id=0000&titleid=3764&checksum=BF06C831F787969E59E61C19BF105632>
 116. WHO. Early detection of Tuberculosis [Internet]. 2011. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70824/WHO_HTM_STB_PSI_2011.21_eng.pdf
 117. Zerbini E, Chirico MC, Salvadores B, Amigot B, Estrada S, Algorry G. Delay in tuberculosis diagnosis and treatment in four provinces of Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2008;12(1):63–8. Available from: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iuatld/10273719/v12n1/s13.pdf?expires=1605530686&id=0000&titleid=3764&checksum=3525142E27143FBA8BDB8E81EC254778>
 118. Farga V, Caminero J. Tuberculosis. 3º. mediterraneo, editor. Santiago, Chile; 2012. 164–179 p.
 119. Rajeswari R, Chandrasekaran V, Suhadev M, Sivasubramaniam S, Sudha G, Renu G. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet].

- 2002;6(9):789–95. Available from: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iatid/10273719/v6n9/s8.pdf?expires=1602370209&id=0000&titleid=3764&checksum=3BD916215F3360A0B35CF224238B4FEB>
120. Sreeramareddy CT, Panduru K V., Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review of literature. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2009;9(91):1–10. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/1471-2334-9-91.pdf>
 121. Akrim M, Bennani K, Essolbi A, Sghiar M, Likos A, Benmamoun A, et al. Déterminants des délais de consultation , de diagnostic et de traitement pour les nouveaux patients tuberculeux pulmonaires à microscopie positive au Maroc: étude transversale. *East Mediterr Heal J* [Internet]. 2012;20(11):707–16. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255396/EMHJ_2014_20_11_707_716.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 122. Awoke N, Dulo B, Wudneh F. Total Delay in Treatment of Tuberculosis and Associated Factors among New Pulmonary TB Patients in Selected Health Facilities of Gedeo Zone , Southern Ethiopia , 2017 / 18. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. 2019;2019. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/ipid/2019/2154240.pdf>
 123. Asres A, Jerene D, Deressa W. Delays to anti-tuberculosis treatment initiation among cases on directly observed treatment short course in districts of southwestern Ethiopia: A cross sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019;19(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-019-4089-x>
 124. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. Can treatment delay be utilized as a key variable for monitoring the pool of infectious tuberculosis in a population? *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2010;4(2):083–90. Available from: [file:///C:/Users/usuario/Downloads/211-Article Text-3545-2-10-20101126.pdf](file:///C:/Users/usuario/Downloads/211-Article%20Text-3545-2-10-20101126.pdf)
 125. Buris P, Bustamante N, Rojas JP. Análisis Crítico del Sistema de Salud Chileno. La Puja Distributiva y sus Consecuencias. *Semin Para Optar Al Título Ing Comer Mención Econ* [Internet]. 2014;195. Available from: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/115329/Buris%20Pablo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 126. Belay M, Bjune G, Ameni G, Abebe F. Diagnostic and treatment delay among Tuberculosis patients in Afar Region, Ethiopia: A cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: *BMC Public Health*
 127. Farga V, 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 Enf Respir* 2013; [Internet]. 2013;29(0):46–9. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v29n1/art08.pdf>
 128. Espinosa V. El aymara en la Región de Arica y Parinacota. *Boletín Filol* [Internet]. 2009;44(1):Pág. 39-53-53. Available from: [file:///C:/Users/usuario/Downloads/document \(4\).pdf](file:///C:/Users/usuario/Downloads/document%20(4).pdf)
 129. Alfonso HD, Torres C Álvarez. Arica/Tacna: The economic circuits of a transborder urban complex. *Dialogo Andin* [Internet]. 2018;(57):99–109. Available from: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/Dillalvarez2018D.Andino.pdf>
 130. PNCT. Implementación de sistemas de transferencia internacional de

- pacientes con tubercul [Internet]. Available from: [http://www.orasconhu.org/sites/default/files/PROPUESTA DE TRANSFERENCIA INTERNACIONAL.pdf](http://www.orasconhu.org/sites/default/files/PROPUESTA_DE_TRANSFERENCIA_INTERNACIONAL.pdf)
131. MINSAL. Prevalencia de consumo de alcohol en Chile [Internet]. Santiago Chile; 2019. Available from: <https://bit.ly/2OCMI1>
 132. Oeltmann JE, Kammerer JS, Pevzner ES, Moonan PK. Tuberculosis and substance abuse in the , 1997-2006. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009;169(2):189–97. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Patrick_Moonan/publication/23950955_Tuberculosis_and_Substance_Abuse_in_the_United_States_1997-2006/links/00b7d51bb1d9318ec2000000/Tuberculosis-and-Substance-Abuse-in-the-United-States-1997-2006.pdf
 133. González-Martín J, García-García 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* [Internet]. 2010;28(5). Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geim/dcientificos/documentos/geim-dc-2010-tuberculosis.pdf>
 134. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Chan SL, Tam CM. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006;174(10):1153–8. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200605-637OC>
 135. Jain Y. India should introduce daily drug treatment for tuberculosis. *BMJ* [Internet]. 2013 Nov 11;347(nov11 5):f6769–f6769. Available from: <https://search.proquest.com/openview/2c0f84dda4b5f40d677750f04e516cd8/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2043523>
 136. OMS. Treatment of tuberculosis: guidelines [Internet]. 4°. Public Health. 2010. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf
 137. Farga V. Cambios en el tratamiento de la tuberculosis. *Rev Chil Enf Respir* [Internet]. 2014;30(0):174–9. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73482014000300008&script=sci_arttext
 138. Tchalla A, Yanogo P, Adjoh K, Fadima D, Assane H, Abdelkarim N, et al. Factors associated with pulmonary tuberculosis treatment failure in Togo , 2015-2016. *J Public Heal Epidemiol* [Internet]. 2019;11(9):180–7. Available from: <https://academicjournals.org/journal/JPHE/article-full-text-pdf/D92EC4F62226>
 139. Chani kudkwashe. Factor affecting compliance to tuberculosis treatment in andara kavango region namibia [Internet]. 2010. 1, 136 p. Available from: http://uir.unisa.ac.za/bitstream/handle/10500/4778/dissertation_chani_k.pdf?se
 140. Galiano M, Montesinos N. Modelo predictivo de abandono del tratamiento antituberculoso para la Región Metropolitana de Chile. *Enferm Clin*. 2005;15(4):192–8.
 141. Shargie EB, Lindtjörn B. Determinants of treatment adherence among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Southern Ethiopia. *PLoS Med* [Internet]. 2007;4(2):0280–7. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.0040037&type=printable>

142. Haynes R, McDonald H, Garg A, Montague P. Interventions for Helping Patients Follow Prescription Medications. *Cochrane Libr* [Internet]. 2005;(3). Available from: http://blogs.stratcons.com/Articulos/Compliance/Interventions_for_Helping_Patients_Follow_Prescription_Medications.pdf
143. Cherkaoui I, Sabouni R, Ghali I, Kizub D, Billioux AC, Bennani K, et al. Treatment default amongst patients with tuberculosis in urban Morocco: Predicting and explaining default and post-default sputum smear and drug susceptibility results. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(4):e93574. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Kenza_Bennani/publication/261372872_Treatment_Default_amongst_Patients_with_Tuberculosis_in_Urban_Morocco_Predicting_and_Explaining_Default_and_Post-Default_Sputum_Smear_and_Drug_Susceptibility_Results/links/0f31753a76
144. Thomas B, Thiruvengadam K, Rani S, Kadam D, Ovung S, Sivakumar S, et al. Correction: Smoking, alcohol use disorder and tuberculosis treatment outcomes: A dual co-morbidity burden that cannot be ignored (*PLoS ONE* (2019) 14:7 (e0220507) DOI: 10.1371/journal.pone.0220507). *PLoS One* [Internet]. 2019;14(11):1–12. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0220507&type=printable>
145. Bagchi S, Ambe G, Sathiakumar N. Determinants of poor adherence to anti-tuberculosis treatment in Mumbai, India. *Int J Prev Med* [Internet]. 2010;1(4):223–32. Available from: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/127320100403.pdf>
146. MINSAL. Protocolo de coordinación para acciones de vigilancia epidemiológica durante la pandemia covid-19 en Chile [Internet]. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/Estrategia-Testeo-Trazabilidad-y-Aislamiento.pdf>
147. Senda-Minsal. El consumo de alcohol en Chile: Situación epidemiológica. [Internet]. 2016. 10–11 p. Available from: https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/media/estudios/otrosSENDAS/2016_Consumo_Alcohol_Chile.pdf
148. Caminero Luna JA. Update on the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. *Rev Clin Española* [Internet]. 2016;216(2):76–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>
149. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017;53(9):501–9. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/a026/26b76d5772879e5b58e3928cb35c4972a6f5.pdf>
150. MINSAL. Manual Operativo: Implementación del GeneXpert MTB / RIF en el Programa de Tuberculosis Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis. 2017; Available from: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/02/2018.01.23_MANUAL-XPRT.pdf

ANEXOS



CONSTANCIA

En reunión del día 9 de enero de 2014, el Comité de Ética/Bioética de la Universidad de Tarapacá, se analizó las consideraciones de Ética y Bioética del proyecto **“FACTORES QUE INFLUYEN EN EL MANTENIMIENTO DE LA ALTA TASA DE TUBERCULOSIS EN UNA ZONA FRONTERIZA; ARICA, CHILE”**, cuya investigadora Responsable es Mg. TM Katina Alejandra Latorre Progulakis.

Al respecto, el Comité analizó: Carta de Consentimiento Informado y Carta de Asentimiento de la participación voluntaria de la comunidad de los Centros de Salud Familiar de Arica y Factores que incluyen en el mantenimiento de la alta tasa de tuberculosis en una zona fronteriza.

Los documentos cumplen con la normativa nacional e internacional vigente con copia respectiva por el investigador y el firmante. Además señala claramente las personas a las cuales debe dirigirse las consultas respectivas: Investigador Responsable y Presidente del Comité de Ética/Bioética.

Firma:



Dr. OMAR ESPINOZA NAVARERO
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA/BIOÉTICA

ARICA, enero 9 de 2014.
OEN.lsv.

8.1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL MANTENIMIENTO DE LA ALTA TASA DE TUBERCULOSIS EN UNA ZONA FRONTERIZA. CHILE

N° ENCUESTA: _____ FECHA: _____ Teléfono: _____

Tipo de Tuberculosis: _____ Método Diagnóstico: _____ Resultado: + ++ +++ Fecha de solicitud: _____
 ____/____/____ fecha de Resultado: ____/____/____

Fecha de Diagnóstico: ____/____/____ Fecha de inicio de tratamiento ____/____/____

Esquema de Tratamiento que toma _____ Fase del tratamiento: _____

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
N° DE FICHA	
CESFAM AL QUE PERTENECE	
FONASA	
NOMBRE	
EDAD	
SEXO	
ESTADO CIVIL	
¿Usted trabaja?	1.- SI 2.- NO
OCUPACIÓN	Tiempo que realiza esta actividad
¿HA TRABAJADO EN EL ÚLTIMO MES?	
NACIONALIDAD	
¿Vive en Chile?	1.- SI 2.- NO 3.- Temporadas (_____)
Desde cuando vive en el Chile	

CUANTO SE DEMORA EN LLEGAR AL CENTRO DE SALUD	
Horas _____ Minutos _____	
COMO ACUDE AL CENTRO DE SALUD	A.- Caminando B.-Transporte Público C.-carro privado d.-colectivo
ESCOLARIDAD (escribir el curso finalizado)	_____ Básica _____ Media _____ Universitaria _____ Técnica

CUADRO CLÍNICO:	
Co-morbilidades	_____ Diabetes _____ HTA _____ VIH _____ Obesidad _____ depresión _____ otra
Presentó SIGNOS Y SINTOMAS	SI NO
Fecha INICIO SÍNTOMAS d/m/a	
Tenía TOS	SI NO
SI Su respuesta es SI	_____ AGUDA _____ PROLONGADA _____ CON SANGRE
ESTADO GENERAL	
Cansado y sin energía	SI NO
Falta de apetito	SI NO
Pérdida de peso	SI NO
Fiebre	SI NO
Sudoración nocturna	SI NO
Dolor torácico	SI NO
Dificultad para respirar	SI NO

¿Cuándo cree usted que inició la enfermedad? _____	
¿Por qué? _____	
Fecha _____	
¿Consultó al médico?	SI NO
Si su respuesta es NO, entonces ¿Qué hizo?	a.-Se automedicó b.- Un familiar o amigo le dijo que tomar c.- fue a un curandero d.-Otro: _____
¿Cuándo realizó Ud., su 1° CONSULTA? d/m/a	___ / ___ / ___
¿Cuál fue el diagnóstico en ese momento?	
¿Qué tratamiento le dieron?	
El médico que lo/a atendió pertenece a:	___ CESFAM ___ Consulta privada ___ Otro: _____
Si su primer diagnóstico NO fue TUBERCULOSIS, ¿Cuántas veces más Ud. consultó a los centros de salud hasta que le diagnosticaron la enfermedad?	
¿Al cuánto tiempo realiza la segunda consulta?	¿Dónde? _____
¿Qué tratamiento le dieron?	
¿Al cuánto tiempo Realizó una 3ra consulta o más?	1.- SI 2.- NO ¿dónde? ¿Cuántas? _____ Tiempo respecto de la 2da _____
¿Qué tratamiento le dieron?	

Quién le solicitó la Baciloscopía	<input type="checkbox"/> Kinesiólogo <input type="checkbox"/> Médico CESFAM <input type="checkbox"/> Paramédico <input type="checkbox"/> Usted <input type="checkbox"/> Médico particular <input type="checkbox"/> Otro: _____
--	---

¿Dónde y cómo toma el tratamiento?	<input type="checkbox"/> En el C. S. y con personal presente <input type="checkbox"/> En el C.S y sin personal presente <input type="checkbox"/> Se lleva tratamiento a domicilio Otro: _____
¿Usted inicio tratamiento el mismo día que le dijeron el diagnóstico de TB?	1.- SI 2.- NO
Si su respuesta es NO Entonces ¿en qué momento Ud. inició el tratamiento? Anotar los días que transcurren desde el día de entrega de resultado de BK hasta el inicio del TTO. (revisar la tarjeta de tratamiento)	<input type="checkbox"/> En la próxima consulta (nº de días____) <input type="checkbox"/> Nueva consulta porque médico no asiste (nº de días____) <input type="checkbox"/> Otra _____ (nº de días____)
Alguna vez Ud. NO acudió a tomar TTO?	1.-SI 2.- NO
Si su respuesta es SI Revise la tarjeta de tratamiento y registre el número de inasistencias	Nº de inasistencias en la 1ª fase o diaria : _____ Nº de inasistencias en la 2ª fase bisemanal: _____
Ha faltado a la entrega de su tratamiento 1 mes o más?	1.-SI 2.- NO

<p>Si su respuesta es SI</p> <p>¿Cuánto tiempo tardó en volver?</p> <p>Al volver ¿desde dónde comenzó el tratamiento?</p>	<p>_____ (meses)</p> <p>___ El comienzo</p> <p>___ desde donde lo abandonó</p>
<p>¿Ud. Tuvo tuberculosis o mal del pulmón anteriormente?</p>	<p>1.-SI 2.- NO</p>
<p>¿Cuántas veces enfermó de Tuberculosis?</p>	
<p>¿Alguien de su casa o algún familiar en este momento está enfermo con TB?</p>	<p>SI NO cuantos?_____</p> <p>parentesco:</p>
<p>¿Alguien de su casa o algún familiar estuvo enfermo con TB?</p>	<p>SI NO cuantos?_____</p> <p>parentesco:</p>
<p>¿Está informado de qué tipo de tratamiento está recibiendo?</p>	<p>___ Virgen al tratamiento</p> <p>___ Antes tratado</p> <p>___ Resistencia</p>
<p>Defina su tratamiento</p>	<p>___ Agradable</p> <p>___ Desagradable</p> <p>___ Otro:_____</p>
<p>¿Que considera Ud. Qué es la parte más difícil de cumplir con el tratamiento de la Tuberculosis?</p>	<p>___ Acudir al C.S cada día</p> <p>___ Tomar muchas pastillas</p> <p>___ Recibir inyecciones</p> <p>___ Le produce muchas molestias (cuales:_____)</p> <p>___ Otro:_____</p>

ADICCIONES	
Fumador actual	SI NO
¿Cuántos cigarros fuma diariamente?	
Fumador social	SI NO
Ex Fumador	SI NO ¿Hace cuánto tiempo?_____
Consume alcohol	SI NO
Bebedor social	SI NO
Bebe hasta emborracharse	SI NO
Ex - bebedor	SI NO ¿Hace cuánto tiempo?_____
Ud. ¿Utiliza alguna droga?	SI NO
Si su respuesta es SI ¿Cuál?	
¿Desde cuándo?	
¿Cada cuántos días consume?	

¿Cuánto es aproximadamente su ingreso mensual?	
¿Cuántas personas trabajan en casa?	
¿Cuántas personas viven en casa?	

Viaja al extranjero:	SI NO
SI SU RESPUESTA ES SI ¿dónde?	
¿Con que frecuencia?	

¿En qué viaja?	Colectivo Bus Auto particular
-----------------------	--

Comentarios: en este apartado el entrevistador puede escribir algún comentario que considere de interés que mencione el entrevistado y que no está contemplado en la encuesta.

--

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR: _____

8.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



UNIVERSIDAD DE TARAPACÁ
Facultad de Ciencias de la salud
Departamento de Tecnología Médica

Arica; ___ de _____ de 201__

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, mayor de edad, por medio de la presente declaro que he tomado conocimiento del proyecto “FACTORES QUE INFLUYEN EN EL MANTENIMIENTO DE LA ALTA TASA DE TUBERCULOSIS EN UNA ZONA FRONTERIZA DE CHILE”

El cual tiene por objetivos:

1. Conocer la mediana en días de retraso en el diagnóstico de tuberculosis y los factores asociados en los centros de Salud Familiar de la zona norte de Chile (Ciudades de Arica e Iquique).
2. Identificar factores asociados a la falta de adherencia al tratamiento Anti-tuberculoso, de los pacientes con tuberculosis atendidos en los Centros de Salud de la zona norte de Chile (Ciudades de Arica e Iquique).

Entiendo que, esta investigación de carácter científico está respaldada por la Universidad de Tarapacá (Arica) y tiene las siguientes consideraciones:

- a) La información recabada en entrevistas, será almacenada y resguardada en el laboratorio de microbiología clínica de la Universidad de Tarapacá. La información se utilizará para fines exclusivamente asociados a la investigación y asegura la participación voluntaria y confidencialidad de los participantes.

- b) No constituye una obligación de participación para los miembros de la comunidad, quienes participan solo de manera personal, libre y voluntaria, pudiendo retirarse del estudio sin tener que dar razones y sin que su retiro tenga consecuencias de ningún tipo para ellos.
- c) No tendrá costos, ni perjuicios para los miembros de la comunidad y tampoco contempla pagos o remuneraciones o beneficio alguno para estos. Se asegura el derecho de los participantes y la comunidad de conocer los resultados de la investigación, por medio de la entrega de los artículos y publicaciones resultantes.
- d) Se examinarán partes relevantes de la ficha clínica, respetando la confidencialidad de los datos y protección de la privacidad, conforme a la ley de protección de datos actual de Chile (Ley N° 20.584, párrafo 7, artículos 21 y 22)

De acuerdo a lo anterior, acepto libremente, en participar en el estudio y recibiré una copia firmada y fechada de este Formulario de Consentimiento Informado.

De igual manera, podré comunicarme (en forma anónima, si así yo lo deseo) con las siguientes personas:

- Mg. TM Katina Alejandra Latorre Progulakis, Investigador responsable, Dirección Av. 18 de Septiembre 2222, Arica. Docente del Departamento de Tecnología Médica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tarapacá. E-mail: katina.latorre.21@gmail.com, celular 50100605
- Dr. Omar Espinoza Navarro, Presidente del Comité de Ética/Bioética de la Universidad de Tarapacá, Av. General Velásquez N°1775, Arica. oespinoza@uta.cl. Teléfono 58-2205415.

Firma investigador responsable

Firma participante

Katina Latorre Progulakis

La copia de solicitud de consentimiento es para Ud.

