

Supervivencia de pacientes cubanos con tuberculosis pulmonar (2009-2010)

Alina Martínez-Rodríguez, Alexander González-Díaz, Luisa Armas, Lizet Sánchez, Miguel A. Martínez-Morales, Edilberto González-Ochoa

RESUMEN

INTRODUCCIÓN La tuberculosis es la segunda causa de muerte provocada por enfermedades infecciosas en el mundo, después del sida. En Cuba, la mayoría de los pacientes de tuberculosis tiene tuberculosis pulmonar y los indicadores de recuperación son elevados. Cuando la quimioterapia antituberculosa falla, el desenlace desfavorable más frecuente es la muerte.

OBJETIVO Determinar los patrones de supervivencia en una cohorte de pacientes de tuberculosis pulmonar en Cuba.

MÉTODOS Se efectuó un estudio de cohorte, retrospectivo, en pacientes aquejados de tuberculosis pulmonar que fueron notificados y tratados en Cuba durante 2009 y 2010. Se examinó el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la muerte. La supervivencia de los pacientes se analizó con el estimador *log-rank* de Kaplan-Meier y se utilizó un modelo ajustado de Cox para analizar el riesgo de muerte.

RESULTADOS El estudio incluyó 1 339 pacientes de los cuales 71.7% se encontraban en edades de 25-65 años y 77.4% eran hombres. La forma más común fue la tuberculosis infecciosa pulmonar (75.6%). Sólo un pequeño número de pacientes (5.7%) presentó coinfección TB/VIH. Se reportaron 94 muertes, 55% durante los primeros 60 días de tratamiento. Se encontraron índices inferiores de supervivencia entre los hombres (HR 1.87, 95% IC 1.02–3.45), los pacientes coinfectados con HIV/sida (HR 6.25, 95% IC 3.46–11.31), y los pacientes de ≥ 48 años (HR 3.93, 95% IC 2.41–6.40).

CONCLUSIÓN El predominio de las muertes tempranas en el tratamiento de la tuberculosis puede estar relacionado con un diagnóstico o un tratamiento demorado. La mayor edad en el momento del diagnóstico, la pertenencia al sexo masculino y la coinfección con TB/VIH incrementa el riesgo de muerte.

PALABRAS CLAVE Tuberculosis pulmonar, VIH/sida, mortalidad, supervivencia, casos fallecidos, Cuba

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en muchos países y es considerada un problema prioritario de salud a nivel mundial. Aunque es una enfermedad curable, cada año unos nueve millones de personas desarrollan la enfermedad activa y dos millones mueren por ella. [1,2] La OMS ha coordinado múltiples esfuerzos dirigidos al control mundial de la TB. Una meta del Plan Mundial Alto a la TB es la reducción de la mortalidad en el año 2015 a la mitad de los niveles existentes en 1990.[1]

Para la eliminación de la TB es esencial monitorear los resultados de la quimioterapia antituberculosa.[3,4] Incluso bajo tratamiento, más del 10% de los pacientes pueden morir cuando la adhesión es baja o cuando la proporción de infección por VIH y por TB resistente a múltiples medicamentos (TB-RMM) elevada.[5,6] Los estudios sobre resultados adversos de la quimioterapia antituberculosa han asociado estos con la edad avanzada, el alcoholismo, la infección por VIH (más frecuente entre hombres), los tratamientos previos con drogas antituberculosas y la proporción creciente de formas extrapulmonares de TB.[7,8]

Cuba tiene 11.2 millones de habitantes y una densidad de población de 102/km². [9] El primer Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT) se estableció en 1960, y desde esa fecha, la tuberculosis ha sido una enfermedad de notificación obligatoria. Cuba adoptó en fecha temprana la estrategia indicada por el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (DOTS, de sus siglas en inglés: *Directly Observed Treatment Short Course*), implementando en 1971 una estrategia avanzada en la detección intensiva de contactos y el tratamiento ambulatorio estrictamente controlado, y con el uso de protocolos estándares de tratamiento y definiciones de casos basadas en las recomendaciones de la OMS.[5,10-12] Tratándose de un país de ingresos medios, la incidencia de tuberculosis en Cuba es

baja,[13] un indicador del impacto del PNCT, y está en la lista de la OMS de los países que progresan hacia la eliminación de la tuberculosis[14].

Cuba tiene una de las más bajas tasas de incidencia de TB en América Latina,[15] con un valor en el 2012 de 6.1 por 100 mil habitantes.[16] La TB pulmonar resultó la forma más común de la enfermedad y el fallecimiento fue el resultado adverso más importante de la quimioterapia antituberculosa según dos estudios realizados durante 2009 y 2010 en las regiones occidental[17] y central[18] del país. En el 2014, la tasa de mortalidad por TB pulmonar fue de 0.2 por 100 000 habitantes.[19] No existen publicaciones que evalúen en profundidad los determinantes de fallecimientos por TB en Cuba.

El propósito de este estudio fue evaluar los patrones de supervivencia y los predictores de muerte en los pacientes cubanos con TB pulmonar.

MÉTODOS

Población y diseño del estudio Este fue un estudio retrospectivo de cohorte, realizado en Cuba que incluyó todos los casos notificados de tuberculosis pulmonar en el que los pacientes iniciaron la quimioterapia entre el primero de enero del 2009 y el 31 de diciembre del 2010. La fecha de censo fue 17 de septiembre de 2011. Para determinar posibles asociaciones con los fallecimientos, se estudiaron los factores a los que los pacientes estaban expuestos antes del inicio de la quimioterapia.

Recopilación de datos Se revisaron las bases de datos y los registros de las enfermedades de notificación obligatoria recogidos en la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). La base de datos contiene información a partir de los certificados de fallecimiento (datos primarios), que se llenan por los médicos. También se revisaron las historias epidemiológicas de los casos

notificados de TB, así como los registros de los tratamientos de los pacientes.

Los datos sobre las pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos de las muestras biológicas colectadas se obtuvieron del Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis, Lepra y Micobacterias del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK).

Definiciones La edad del paciente (en el momento del diagnóstico) se analizó como variable cuantitativa y se dicotomizó según la mediana.

Los pacientes se clasificaron como sigue:

- Nuevo caso: paciente que no ha recibido nunca tratamiento antituberculoso o que ha sido tratado por menos de 30 días y no había sido reportado como un caso de tuberculosis.[10]
- Re-tratado: paciente que recibe tratamiento después de fallo de la quimioterapia, interrupción del tratamiento o recurrencia (paciente diagnosticado bacteriológicamente con TB después de haber sido declarado curado o después de recibir un ciclo completo de quimioterapia).[10]
- Fallecido: paciente que murió (por cualquier razón) durante la quimioterapia o que completó el tratamiento y murió durante el período de estudio. [10] En ambos casos, en el certificado de defunción se reporta la TB como causa de muerte.

Los pacientes cuya microscopía del esputo reveló presencia de bacilos ácidosresistentes (BAAR) se clasificaron como portadores de TB pulmonar BAAR+; si el examen del esputo bacteriológico fue negativo, se clasificaron como TB pulmonar BAAR-.[10]

Los pacientes que estaban recluidos en penitenciarías durante el estudio o que reportaron haberlo sido en cualquier momento de su vida se definieron como teniendo una historia de reclusión.

El diagnóstico de TB se hizo siguiendo los protocolos del PNCT en varias instalaciones de salud: consultorios del médico y la enfermera de la familia, policlínicos (clínicas de especialidades múltiples del nivel primario de atención, ubicadas en la comunidad, a las cuales informan los consultorios del médico y la enfermera de la familia) y los hospitales. Los reclusos con TB se diagnosticaron en las enfermerías de las penitenciarías.[10]

Con fines de comparación, los ensayos de sensibilidad a los medicamentos de las cepas aisladas en todos los casos de TB se clasificaron en dos grupos: resistentes y sensibles. Un caso se consideró resistente cuando la cepa del paciente fue resistente al menos a un medicamento antituberculoso.[10]

Análisis Se realizó un análisis descriptivo utilizando las pruebas de chi cuadrado (χ^2) y

exacta de Fischer para comparar las categorías de las variables con una significación estadística de 0.05.

Para el análisis de supervivencia, se estableció la censura mediante el análisis del número de días transcurrido desde el inicio de la quimioterapia hasta el día de censura o el día de egreso de la cohorte (curado, o tratamiento terminado, fracaso o abandono). El método de Kaplan Meier se utilizó para estimar la supervivencia. El ensayo de log Rank se utilizó para comparar las curvas de supervivencia de diferentes categorías de variables únicas (single). El modelo univariado de Cox también se utilizó, se ajustó un modelo multivariado para calcular el riesgo de muerte, y se aplicó el test de Wald; se seleccionó el mejor modelo y el riesgo se reportó cuando se consideró como significativo (por el cociente de riesgo, en inglés, *hazard ratio*, HR), con un 95% de intervalo de confianza.

La asunción del riesgo proporcional se verificó gráficamente y por la bondad de ajuste con el ensayo de Grambsch y Therneau,

Tabla 1: Tuberculosis pulmonar y muertes en Cuba, 2009-2010

Variable	Total (N = 1339) n (% del total)	Muertes (N = 94) n (% de cada categoría)	Valor p
Sexo			
Masculino	1037 (77.4)	82 (7.9)	0.02 ^a
Femenino	302 (22.6)	12 (4.0)	
Grupo etario (años)			
<48	694 (51.8)	29 (4.2)	<0.00 ^a
≥48	645 (48.2)	65 (10.1)	
Categoría del caso			
Nuevo	1233 (92.1)	83 (6.7)	0.16 ^a
Re-tratado	106 (7.9)	11 (10.4)	
BAAR, esputo			
+	972 (72.6)	71 (7.3)	0.55 ^a
-	367 (27.4)	23 (6.3)	
Coinfección TB/HIV			
Sí	76 (5.7)	16 (21.1)	<0.001 ^a
No	1263 (94.3)	78 (6.2)	
Diabetes mellitus			
Sí	56 (4.2)	3 (5.4)	0.79 ^b
No	1283 (95.8)	91 (7.1)	
Historia de alcoholismo			
Sí	222 (16.6)	18 (8.1)	0.47 ^a
No	1117 (83.4)	76 (6.8)	
Historia de reclusión			
Sí	243 (18.1)	9 (3.7)	0.03 ^a
No	1096 (81.9)	85 (7.8)	
Lugar de diagnóstico			
Nivel primario	604 (45.1)	38 (6.3)	0.46 ^a
Nivel secundario	728 (54.4)	56 (7.7)	
Desconocido	7 (0.5)	0 (0.0)	
Ensayo de sensibilidad a los medicamentos (n = 257)			
Resistente a ≥1 medicamento	19 (7.4)	1 (5.3)	0.70 ^a
Sensible	238 (92.6)	14 (5.9)	

BAAR: bacteria ácidosresistente TB: tuberculosis ^a test chi-square ^b test exacto de Fisher

basado en el análisis de residuos.[20] Se utilizaron los programas SPSS Statistics 19 y R 3.3.0.

Ética El estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité Ético del IPK y por los coordinadores del PNCT y del MINSAP, en cumplimiento de los requisitos éticos para los estudios que utilizan datos administrativos. Los procedimientos de manejo de datos aseguraron la confidencialidad de los pacientes.

RESULTADOS

Desde enero del 2009 hasta diciembre del 2010, en Cuba fueron notificados 1 339 casos de TB pulmonar (87.6% de todos los casos de TB notificados) y se les inició la quimioterapia. De ellos, 77.4% eran de sexo masculino; la edad media fue de 48 años (DE 18; media 47, rango intercuartiles 36-62). La mayoría (92.1%, 1 233) eran casos nuevos y 72.6% (972) eran BAAR+; 5.7% (76) eran seropositivos al VIH; y 4.2% (56) eran diabéticos. Se reportó historia de alcoholismo en 16.6% (222) casos; se reportó historia de reclusión en 18.1% (243) casos. De 257 análisis de sensibilidad de esputo, se encontró resistencia a al menos un medicamento antituberculoso en 7.4% (19) (Tabla 1).

El 7% (94/1339) de los casos fallecieron, con valores significativamente más elevados entre los hombres, entre los

pacientes en edades ≥ 48 años al momento del diagnóstico, entre los coinfectados con VIH y entre quienes no tenían historia de reclusión.

EL tiempo promedio de observación de los pacientes con TB pulmonar fue de 208 días (DE 58). El máximo tiempo de observación fue 487 días. El tiempo promedio de observación en los 94 casos fallecidos durante el período del estudio fue 97 días (DE 110, media 56, rango intercuartiles 22-131); el 55.3% de los fallecimientos ocurrieron durante los primeros 60 días del tratamiento (Tabla 2). El 3.9% (IC 95% 2.8-4.9) de los fallecimientos ocurrió durante los primeros 60 días de quimioterapia; el 3.3% (IC 95% 2.3-4.3, $p = 0.45$) ocurrió más adelante, durante el periodo de observación.

El análisis de supervivencia cubrió el período de observación de 84 pacientes con TB pulmonar que murieron y 1 245 pacientes con datos de censo. La Tabla 3 presenta el análisis univariado de Cox para predicción de mortalidad. Encontramos diferencias significativas para la supervivencia según sexo, coinfección TB/VIH, y presencia/ausencia de historia de reclusión (Figura 1). No se encontró diferencia significativa con respecto a la tasa de supervivencia para las categorías de casos (nuevos /re-tratados), historia de alcoholismo, lugar de diagnóstico y resistencia a ≥ 1 medicamento antituberculoso.

Tabla 2: Tiempo transcurrido entre el comienzo de la quimioterapia y la muerte en pacientes fallecidos por TB en Cuba, 2009-2011

Tiempo transcurrido antes de iniciar el tratamiento (retraso)	Muertes	
	n (%)	Cumulativo (%)
≤ 30	33 (35.1)	35.1
31-60	19 (20.2)	55.3
61-90	10 (10.6)	66.0
91-120	9 (9.6)	75.5
121-150	3 (3.2)	78.7
151-180	4 (4.3)	83.0
181-210	4 (4.3)	87.2
>210	12 (12.8)	100.0
Total	94 (100.0)	100.0

TB: Tuberculosis

Tabla 3: Predicción de la mortalidad mediante análisis univariado de Cox

Variable	Cociente de riesgo (IC 95%)	Valor p
Sexo masculino	1.92 (1.05-3.52)	0.03
Edad >48 años	2.72 (1.74-4.24)	<0.001
Categoría de caso: re-tratamiento	1.08 (0.55-2.12)	0.83
BAAR+ TBP	1.05 (0.65-1.69)	0.83
Coinfección TB/HIV	3.55 (2.07-6.09)	<0.001
Diabetes	0.82 (0.26-2.60)	0.74
Historial de alcoholismo	0.94 (0.54-1.61)	0.82
Historial de reclusión	0.40 (0.19-0.82)	0.01
Diagnóstico en centros de salud secundarios	1.04 (0.80-1.35)	0.78
Resistencia a ≥ 1 medicamento anti-TB	0.71 (0.40-1.62)	0.25

BAAF: bacteria ácidorresistente IC: intervalo de confianza TBP: tuberculosis pulmonar TB: tuberculosis

En el análisis multivariado, el riesgo de muerte para hombres con TB pulmonar fue al menos dos veces más alto que para las mujeres (HR 1.87, IC 95% 1.02-3.45). A edades ≥ 48 años al momento del diagnóstico, el riesgo de muerte casi se cuadruplicó (HR 3.93, IC 95% 2.41-6.40). El riesgo de muerte en pacientes con coinfección TB/VIH fue seis veces el de pacientes sin VIH (HR 6.25, IC 95% 3.46-11.31). Las restantes variables se excluyeron del modelo por no ser significativas.

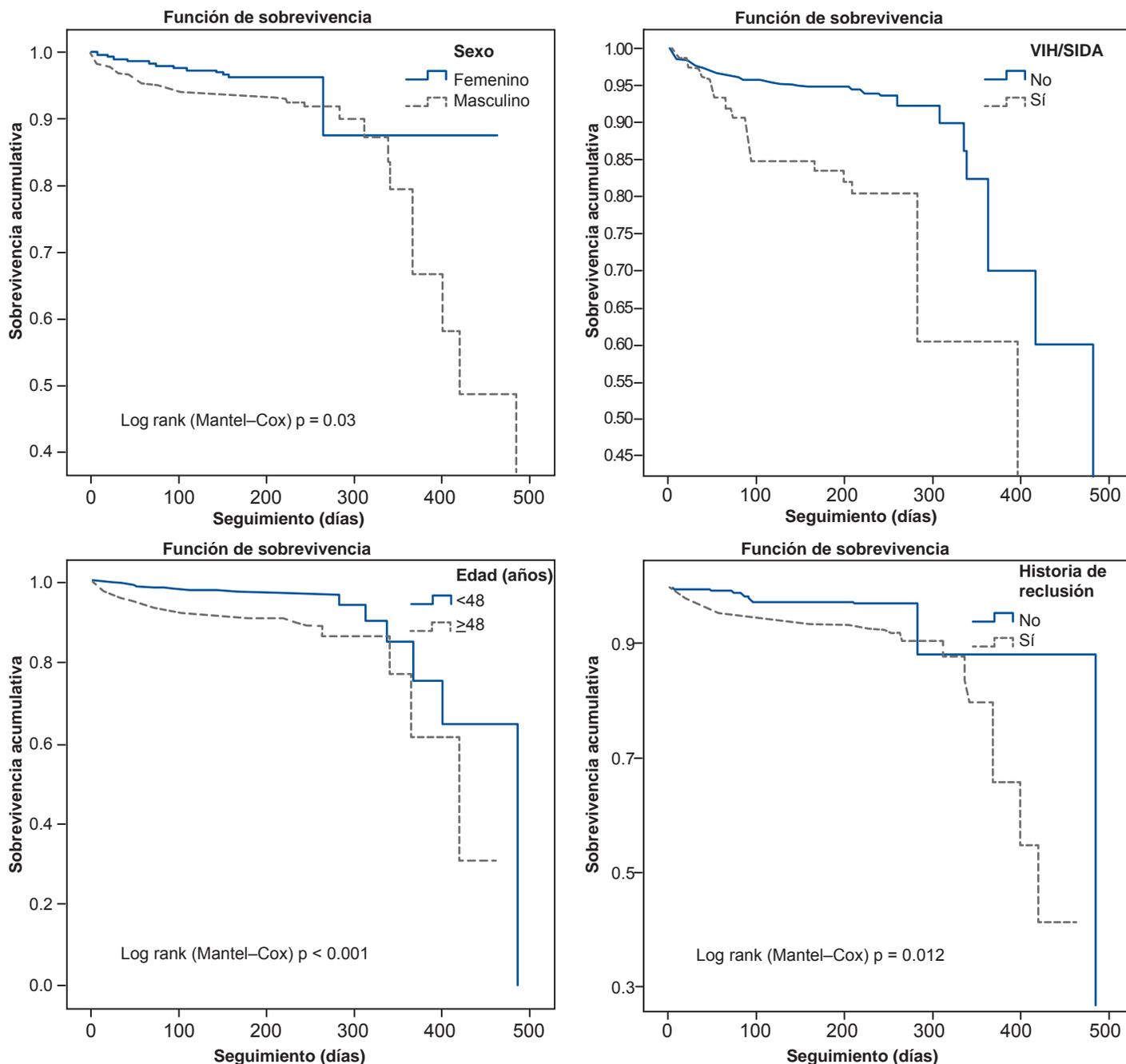
DISCUSIÓN

La aplicación de técnicas estandarizadas para el diagnóstico de TB a lo largo de todo el país, la conservación de los registros y de las notificaciones de los casos (así como de los certificados de defunción) garantiza la validez y la confiabilidad de los datos. Este fue el primer estudio que introdujo el análisis de supervivencia en un estudio de TB pulmonar en Cuba.

El hallazgo de que la TB pulmonar afecta mayoritariamente a hombres adultos económicamente activos es consistente con lo reportado mundialmente.[6,8] De acuerdo con la OMS, la TB es más común entre los hombres y afecta principalmente a los adultos en edad laboral (aproximadamente 2/3 de las personas con TB están en edades entre 15 y 59 años).[2,4] La más baja supervivencia observada en pacientes en edades ≥ 48 años también está en consonancia con lo reportado mundialmente. [21,22] Los estudios efectuados en México y Taiwán también reportaron menor supervivencia en los grupos de mayor edad: en edades >45 años en Chiapas, México[23] y en edades >65 años en Taipéi, Taiwán.[8]

La menor supervivencia en hombres que en mujeres es consistente con los estudios efectuados en Brasil,[24] India[25], Israel[26] y lo reportado mundialmente sobre TB por la OMS.[2] En Cuba, los datos crudos de mortalidad por cualquier causa son también más elevados para hombres (en el 2012, 8.6/1 000 para hombres y 7.3/1 000 para mujeres).[16] Un estudio efectuado en el 2010 sobre los determinantes sociales de mortalidad en Cuba demostró que los hombres están más expuestos a factores de

Figura 1: Análisis de supervivencia por sexo, edad, coinfección VIH/TB y reclusión penitenciaria



riesgo (tales como fumar y riesgos ocupacionales) y planteó la hipótesis de que el llamado “rol masculino” estimula la adopción de conductas de riesgo.[27] Otros autores no han encontrado diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a mortalidad por TB y supervivencia: Pardeshino en India, en 2009[28] y Kim en Korea.[29] Ninguno de estos estudios se basó en la población; el estudio en India se efectuó en un centro de tratamiento de TB en el distrito de Yavatmal[28] y el estudio coreano fue de 960 pacientes en el Hospital Universitario de Yonsei.[29]

La diabetes mellitus es reconocida como un factor de riesgo para la TB activa,[30,31] pero encontramos pocos casos de diabetes, y no se relacionaron con casos mortales, posiblemente debido

al pequeño tamaño de la muestra. La ausencia de barreras económicas en el acceso a los servicios primarios de salud y al tratamiento de la diabetes en Cuba puede también haber contribuido.[32]

A pesar de la baja prevalencia en la cohorte del estudio, se confirmó que la coinfección TB/VIH está asociada con la fatalidad de los casos. Las estadísticas de la OMS para el 2011 señalan que el 13% de los casos de TB en el mundo tenían TB/VIH y 430 000 fallecieron.[2] Se ha mostrado que el VIH es un importante predictor de mortalidad en pacientes con TB en países como Estonia,[33] Brasil,[34] Zambia y Malawi.[35] A su vez, la tuberculosis es un predictor de mortalidad en pacientes

con VIH.[36] Maruza reportó que la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) mejora la supervivencia en pacientes de VIH coinfectados con TB, y que la mortalidad aumentó con la duración de la TARVAE y con el comprometimiento del sistema inmune.[34]

La TB pulmonar BAAR+, la forma más común de TB hallada en el estudio, es también la más común en otros estudios en Cuba y en el mundo.[2] Llanes ha reportado que de 1992 a 2002 la TB pulmonar BAAR+ fue la de mayor prevalencia en Cuba, con 69% del total de casos de TB pulmonar.[37] En Europa, Jordan y Davis revisaron artículos publicados en 2009 sobre los resultados de la quimioterapia antituberculosa y reportaron que el 60% de los casos de TB pulmonar en la región eran BAAR+. En el sudeste asiático, sin embargo, fue de 37.4%, y en Tanzania, África, fue de 41%.[38] Esto puede deberse a que en estas áreas hay una alta prevalencia de coinfección TB/VIH y más casos de TB BAAR- y TB extrapulmonar.[39,40]

Se sabe que el alcoholismo aumenta la susceptibilidad a la infección de *M. tuberculosis* a través de la depresión del sistema inmune (también afecta la evolución de TB a través de la farmacocinética y otros mecanismos).[41] En los Estados Unidos, Mitruka estudió 24 epidemias de TB ocurridas entre 2002 y 2008, y encontró que en 19 de ellas al menos el 40% de los pacientes eran alcohólicos.[42] Rehm estimó que el 10% de los casos mundiales de TB eran atribuibles al alcohol.[41] Aunque el 16% de los pacientes de TB pulmonar que estudiamos eran alcohólicos, no había asociación con casos de mortalidad, en contraste con los hallazgos del estudio sistemático de Rehm.[41]

Aunque encontramos que las cifras de casos de TB pulmonar y de fallecimiento eran más bajas en personas con historia de reclusión penitenciaria que en la población en general, se ha reportado a nivel internacional que la prevalencia de TB entre reclusos puede ser 50 veces mayor que en el resto de la población.[43-46] Vinkeles Melchers revisó 52 artículos científicos sobre el control de TB en prisiones y halló informes de deficiencias en la implementación del programa de control de TB en esas instalaciones.[47] Quizás Cuba ha tenido éxito en evitar estos problemas porque se adhiere a la recomendación de la OMS para la detección de casos activos de TB en grupos vulnerables, incluyendo reclusos y ex-reclusos.[1,3] El estudio de González-Ochoa en la provincia de Las Tunas encontró que la búsqueda pasiva de casos de TB en los servicios de salud,

combinada con la búsqueda activa en comunidades vulnerables (donde viven los ex-reclusos) era cinco veces más efectiva que la búsqueda pasiva por sí sola. El autor enfatizó la importancia de esa estrategia combinada en áreas de baja incidencia de TB.[48]

Mientras nuestro estudio no encuentra asociación entre la resistencia a los medicamentos para *M. tuberculosis* y los casos de mortalidad, otros estudios la han señalado.[2] En Estonia, Kliiman reportó que los pacientes con TB pulmonar resistente a múltiples medicamentos tuvieron un riesgo de muerte más de 8 veces superior (HR 8.56; 95% IC: 1.81-40.4).[33] En Singapur, Low también reportó un riesgo significativo de muerte para pacientes de TB-RMM.[49] Debe mantenerse en mente que la TB-RMM es relativamente infrecuente en Cuba, lo que refleja la alta prioridad que se le da al tratamiento estrictamente supervisado.[50]

La relativa alta frecuencia de muerte dentro de los dos primeros meses de quimioterapia de la TB puede ser atribuible al diagnóstico tardío y al tratamiento. El retraso en el tratamiento puede afectar la gravedad clínica[51] e incrementar los riesgos de muerte y de transmisión en la comunidad.[52] Las evaluaciones de los procedimientos de detección de casos en muchos municipios de Cuba mostraron retrasos “atribuibles al paciente” (retrasos entre la aparición de los síntomas respiratorios y la primera cita con el médico),[53,54] que afectaron la rapidez del diagnóstico y del tratamiento. Tales hallazgos refuerzan la importancia de la búsqueda activa de casos en grupos vulnerables.

Un factor limitante en el estudio fue la falta de datos sobre un grupo de factores de riesgo que pueden afectar la supervivencia: estado nutricional, presencia de otras enfermedades crónicas, tabaquismo, adherencia a TARVAE, estado inmunológico y otros factores no disponibles en los archivos consultados. Sin embargo, el carácter poblacional del estudio lo hace útil como base para futuras investigaciones orientadas a reducir la mortalidad y la eliminación de la TB en Cuba.

CONCLUSIONES

La alta frecuencia relativa de las muertes tempranas en el curso del tratamiento de TB puede estar relacionada con el retraso en el diagnóstico y/o el tratamiento. La edad avanzada al momento del diagnóstico, el sexo masculino y la coinfección TB/VIH aumentan el riesgo de muerte. 

REFERENCIAS

- World Health Organization. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2010 Feb. 96 p.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization; 2012. 89 p.
- World Health Organization. Priorities in operational research to improve tuberculosis care and control. Geneva: World Health Organization; 2011 Aug 29. 133 p.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011. 246 p.
- González Ochoa E, Armas Pérez L. Tuberculosis. Procedimientos para la vigilancia y el control: experiencia cubana. Havana: UNDP; 2010.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999–2006. *Thorax*. 2009 Dec;64(12):1090–5.
- Chiang CY, Lee JJ, Yu MC, Enarson DA, Lin TP, Luh KT. Tuberculosis outcomes in Taipei: factors associated with treatment interruption for 2 months and death. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Jan;13(1):105–11.
- National Health Statistics and Medical Records Division (CU). Anuario Estadístico de Salud [Internet] 2013. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2014 May [cited 2014 May 27]. 205 p. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>
- Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de normas y procedimientos. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 1999.
- González E, Armas L, Llanes MJ. Progress towards tuberculosis elimination in Cuba. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Apr;11(4):405–11.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. Geneva: World Health; 2010. 147 p.
- Jordán Severo T, Oramas González R, Díaz Castrillo AO, González Ochoa E, Armas Pérez L. Evaluación de la detección de casos de tuberculosis mediante un indicador sintético en dos municipios de Ciudad de La Habana. *Rev Cubana de Hig Epidemiol [Internet]*. 2008 Sep–Dec [cited 2014 May 27];46(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032008000300004&nrm=iso
- World Health Organization. Framework for tuberculosis elimination in low-incidence countries. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Pan American Health Organization. Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015. Washington, D.C.: Pan American health Organization; 2006.
- National Health Statistics and Medical Records Division (CU). Anuario Estadístico de Salud 2012. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2013 Apr [cited 2013 Jun 4]. 205 p. Disponible

- en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
17. León Venero MA. Desenlaces de la quimioterapia antituberculosa: un estudio en el occidente de Cuba, 2009-2010 [thesis]. [Havana]: Pedro Kourí Tropical Medicine Institute (CU); 2012.
 18. Calzado Benítez A. Factores asociados al desenlace desfavorable de la quimioterapia antituberculosa, región central de Cuba, 2009-2010 [thesis]. [Havana]: Pedro Kourí Tropical Medicine Institute (CU); 2012.
 19. National Health Statistics and Medical Records Division (CU). Anuario Estadístico de Salud [Internet] 2014. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2015 Apr [cited 2016 Feb 15]. 205 p. Disponible en: <http://istmat.info/files/uploads/46577/2014.pdf>
 20. Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81(3):515-26.
 21. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jul;15(7):871-85.
 22. Millet JP, Orcau A, Rius C, Casals M, de Olalla PG, Moreno A, et al. Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2011;6(9):e25315.
 23. Nájera-Ortiz JC, Sánchez-Pérez HJ, Ochoa-Díaz-López H, Leal-Fernández G, Navarro-Giné A. The Poor Survival among Pulmonary Tuberculosis Patients in Chiapas, Mexico: The Case of Los Altos Region. *Tuberc Res Treat*. 2012;2012:708423.
 24. Duarte EC, Bierrenbach AL, Barbosa da Silva J Jr, Tauil PL, de Fatima Duarte E. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: a case-control study with secondary data. *J Epidemiol Community Health*. 2009 Mar;63(3):233-8.
 25. Mukherjee A, Saha I, Sarkar A, Chowdhury R. Gender differences in notification rates, clinical forms and treatment outcome of tuberculosis patients under the RNTCP. *Lung India*. 2012 Apr;29(2):120-2.
 26. Shuldiner J, Leventhal A, Chemtob D, Mor Z. Mortality of tuberculosis patients during treatment in Israel, 2000-2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Jul;18(7):818-23.
 27. Corral Martín A, Castañeda Abascal IE, Barzaga Torres M, Santana Espinosa MC. Determinantes sociales en la diferencial de mortalidad entre mujeres y hombres en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública*. 2010 Jan-Mar;36(1):66-77.
 28. Pardeshi G. Survival analysis and risk factors for death in tuberculosis patients on directly observed treatment-short course. *Indian J Med Sci*. 2009 May;63(5):180-6.
 29. Kim CW, Kim SH, Lee SN, Lee SJ, Lee MK, Lee JH, et al. Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012 Jul;73(1):38-47.
 30. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008 Jul 15;5(7):e152.
 31. Jeon CY, Murray MB, Baker MA. Managing tuberculosis in patients with diabetes mellitus: why we care and what we know. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Aug;10(8):863-8.
 32. Bonet Gorbea M, Varona Pérez P. III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. 330 p.
 33. Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Apr;14(4):454-63.
 34. Maruza M, Albuquerque MF, Braga MC, Barbosa MT, Byington R, Coimbra I, et al. Survival of HIV-infected patients after starting tuberculosis treatment: a prospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 May;16(5):618-24.
 35. Ciglenecki I, Glynn JR, Mwinga A, Ngwira B, Zumla A, Fine PE, et al. Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Oct;11(10):1121-8.
 36. dos Santos RP, Deuschendorf C, Scheid K, Zubaran Goldani L. In-Hospital mortality of disseminated tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011.
 37. Llanes Cordero MJ, Armas Pérez L, González Ochoa ER, Lazo Álvarez MA, Carreras Corzo L, Mathys F, et al. Tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, peculiaridades de su frecuencia en Cuba 1992-2002. *Rev Cubana Med Trop*. 2006 May-Aug;58(2):119-23.
 38. Jordan TS, Davies PD. Clinical tuberculosis and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Jun;14(6):683-8.
 39. Dierberg KL, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis: update on prevention and treatment. *Clin Chest Med*. 2013 Jun;34(2):217-28.
 40. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained setting. [Internet] Geneva: World Health Organization Press; 2007 Jan [cited 2016 Feb 15]. 36 p. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69463/1/WHO_HTM_TB_2007.379_eng.pdf
 41. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*. 2009 Dec;9:450.
 42. Mitruka K, Oeltmann JE, Ijaz K, Haddad MB. Tuberculosis outbreak investigations in the United States, 2002-2008. *Emerg Infect Dis*. 2011 Mar;17(3):425-31.
 43. O'Grady J, Maeurer M, Atun R, Abubakar I, Mwaba P, Bates M, et al. Tuberculosis in prisons: anatomy of global neglect. *Eur Respir J*. 2011 Oct;38(4):752-4.
 44. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med*. 2010 Dec 21;7(12):e1000381.
 45. Dara M, Acosta CD. Tuberculosis prevention and control in prisons: do we know enough? *Int J Tuberculosis Lung Dis*. 2014 Jul;18(7):758-9.
 46. Palomino JC, Cardoso Leão S, Ritacco V. Tuberculosis 2007- From basic science to patient care. [place unknown]: TuberculosisTextbook.com; 2007. 687 p.
 47. Vinkeles Melchers NVS, van Elsland SL, Lange JM, Borgdorff MW, van den Hombergh J. State of affairs of tuberculosis in prison facilities: a systematic review of screening practices and recommendations for best TB control. *PLoS One*. 2013;8(1):e53644.
 48. González-Ochoa E, Brooks JL, Mathys F, Caliste P, Armas L, Van der Stuyf P. Pulmonary tuberculosis case detection through fortuitous cough screening during home visits. *Trop Med Int Health*. 2009 Feb;14(2):131-5.
 49. Low S, Ang LW, Cutter J, James L, Chee CB, Wang YT, et al. Mortality among tuberculosis patients on treatment in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Mar;13(3):328-34.
 50. Montoro E, Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Mederos L, Martínez MR, et al. Vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba, 2000-2009. *Rev Panam Salud Publica*. 2011 Dec;30(6):615-8.
 51. Virenfeldt J, Rudolf F, Camara C, Furtado A, Gomes V, Aaby P, et al. Treatment delay affects clinical severity of tuberculosis: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2014 Jun 10;4(6):e004818.
 52. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis*. 2009 Jun 11;9:91.
 53. Gómez Murcia P, Méndez Martínez J, Armas Pérez L, González Ochoa E. Evaluación de la detección de casos de tuberculosis mediante un indicador sintético (ISILOC). Provincia de Matanzas. *Rev Médica Electrón* [Internet]. 2009 [cited 2013 Feb 28];31(4). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202009/vol4%202009/tema05.htm>
 54. Armas Pérez L, Medina Verde N, Peralta Pérez M, González Ochoa E. Un indicador sintético (ISILOC) para valorar la calidad de la detección de casos de tuberculosis. *Rev Cubana Med Trop*. 2009 Apr;61(1).

LOS AUTORES

Alina Martínez-Rodríguez (autora para correspondencia: alina@ipk.sld.cu), licenciada en farmacia con una maestría en epidemiología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba.

Alexander González-Díaz, médico de familia con una maestría en epidemiología, IPK, La Habana, Cuba.

Luisa Armas-Pérez, neumóloga con una maestría en epidemiología, IPK, La Habana, Cuba.

Lizet Sánchez-Valdés, licenciada en matemáticas, con una maestría en epidemiología y un doctorado en ciencias de la salud, Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba.

Miguel Ángel Martínez-Morales, médico especialista en bioestadística, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas del Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba.

Edilberto González-Ochoa, médico con una maestría en epidemiología y un doctorado en ciencias de la salud, IPK, La Habana, Cuba.

Recibido: 2 de diciembre, 2014

Aprobado: 4 de marzo, 2016

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: Martínez-Rodríguez A, González-Díaz A, Armas L, Sánchez L, Martínez-Morales M A, González-Ochoa, E. Supervivencia de pacientes cubanos con tuberculosis pulmonar (2009-2010). *MEDICC Rev*. 2016 Jan-Apr; 18(1-2). Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php>