



## La ventaja epidemiológica de la orientación preferencial del control de la tuberculosis hacia los pobres\*

J. R. Andrews,<sup>1</sup> S. Basu,<sup>2</sup> D. W. Dowdy,<sup>3</sup>  
and M. B. Murray<sup>4</sup>

**Forma de citar (artículo original):** Andrews JR, Basu S, Dowdy DW, Murray MB. The epidemiological advantage of preferential targeting of tuberculosis control at the poor. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(4):375–80. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0423>.

### RESUMEN

La tuberculosis (TB) continúa concentrada de manera desproporcionada entre los pobres, pero los determinantes conocidos de reactivación de la TB pueden no explicar las desigualdades observadas en las tasas de enfermedad según la riqueza. En el presente estudio, mediante la revisión de datos sobre desigualdades en TB en la India y la distribución de factores de riesgo de TB conocidos según riqueza, se describe cómo los patrones de mezcla social pueden estar contribuyendo a las desigualdades en TB. La mezcla social por afinidad selectiva según la riqueza, por la cual es más probable que las personas entren en contacto con otras personas de orígenes socioeconómicos similares, amplifica las pequeñas diferencias en el riesgo de TB y genera grandes

desigualdades a nivel poblacional. A medida que las desigualdades y la asortatividad (o afinidad selectiva) aumentan, se hace más difícil controlar la TB; este efecto queda enmascarado cuando se examinan solamente promedios poblacionales de parámetros epidemiológicos, tales como las tasas de detección de casos. El estudio ilustra cómo los esfuerzos de control de TB pueden beneficiarse a partir de una orientación preferencial hacia los pobres. En la India, una intervención a escala equivalente podría tener un impacto sustancialmente mayor si se orientara a quienes viven por debajo de la línea de pobreza que el de una estrategia a toda la población. Además de las eficiencias potenciales de focalizar en poblaciones en más alto riesgo, los esfuerzos de control de la TB podrían llevar a una mayor reducción en el número de casos secundarios de TB por cada caso primario diagnosticado si es que tales esfuerzos fuesen preferencialmente orientados hacia los pobres. El estudio destaca la necesidad de recolectar datos programáticos sobre las desigualdades en TB e incorporar de manera explícita consideraciones de equidad en los planes de control de la TB.

**Palabras clave:** desigualdades; pobreza; modelos; mezcla social; política.

Las asociaciones entre tuberculosis (TB) y pobreza han sido bien descritas en toda una gama de escenarios y períodos, desde la era prequimioterapéutica hasta el momento presente de tratamiento acordado directamente observado (DOTS, por su sigla en inglés) (1–6) con apoyo público. Estudios más recientes han sugerido que, además de la pobreza absoluta, la desigualdad de ingreso en las comunidades puede representar un factor impulsor de TB independiente (7). La Organización Mundial de la Salud citó desigualdades según riqueza en la prevalencia y los desenlaces de la TB al formular una recomendación según la cual los países deben ‘abordar la pobreza en el control de la TB’ mediante la reducción de barreras de acceso a la atención de la TB entre los pobres (8). Las implicaciones específicas de las desigualdades en la epidemia de TB y el impacto anticipado de estrategias centradas en la pobreza han recibido menos atención.

© Pan American Health Organization, 2015, versión en español. Todos los derechos reservados. Publicado con autorización de International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

© The Union, 2015, versión en inglés. Todos los derechos reservados.  
<sup>1</sup> División de Enfermedades Infecciosas y Medicina Geográfica, Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, California, Estados Unidos de América. Dirigir correspondencia a: Jason Andrews, [jandr@stanford.edu](mailto:jandr@stanford.edu)

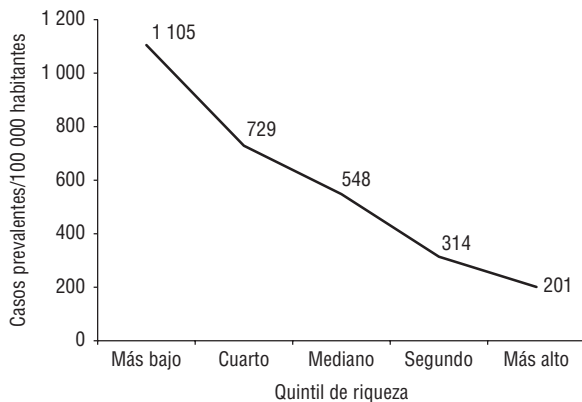
<sup>2</sup> Centro de Investigación en Prevención de Stanford, Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Stanford, California, Estados Unidos de América.

<sup>3</sup> Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América.

<sup>4</sup> Departamento de Salud Mundial y Medicina Social, Escuela de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts, Estados Unidos de América.

\* Traducción oficial al español del artículo original en inglés efectuada por la Organización Panamericana de la Salud, con autorización de la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. En caso discrepancia entre ambas versiones, prevalecerá la original (en inglés).

**FIGURA 1. Prevalencia de tuberculosis autonotificada por quintil de riqueza en la Encuesta Nacional de Salud Familiar-III (adaptado de Oxlade y Murray (9))**



En el presente artículo se examinan áreas cardinales de intersección entre pobreza y epidemiología de la TB y se discuten las consecuencias fundamentales de las desigualdades en el control de la TB. Se usa el ejemplo de la India, que presenta la mayor epidemia de TB del mundo y que se asienta a lo largo de un empinado gradiente de riqueza: el quintil más pobre de la población presenta una prevalencia casi cinco veces mayor (1 105 casos por 100 000 habitantes) que el quintil más rico (201 casos por 100 000 habitantes) (figura 1) (9). Basándose en principios básicos de la epidemiología matemática, se ilustra el rol esencial de la mezcla social en la generación de desigualdades en la distribución de la TB y se demuestra cómo la concentración del riesgo y la transmisión de la enfermedad entre los pobres presenta desafíos y oportunidades para el control de la TB.

### Una explicación de las extremas desigualdades en tuberculosis en la India

Aunque los vínculos entre TB y pobreza están bien establecidos, no está claro si la asociación se debe fundamentalmente a: 1) factores de riesgo relacionados con la pobreza, que conducen al riesgo diferencial de progresión o reactivación de la TB; o, 2) diferencias en el riesgo de exposición a la TB, debido a condiciones de vida con hacinamiento y patrones de contacto social. La mayoría de las investigaciones encaminadas a comprender las desigualdades en la carga de TB se han centrado en factores de riesgo de nivel individual, como la masa corporal baja, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la diabetes, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol y la contaminación del aire en ambientes cerrados (9–11). A partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud Familiar (NFHS, por sus siglas en inglés), Oxlade y Murray encontraron que la mayoría de estos factores de riesgo (con la excepción de VIH y diabetes) fueron más prevalentes entre los más pobres quintiles de riqueza en la India (cuadro A.1 del Apéndice) (9).

El objetivo de este estudio es evaluar en qué medida los determinantes conocidos podrían explicar las desigualdades observadas en la India. Para ello, se calculó una razón de tasas de incidencia resumen (RTI), comparando el 40% más pobre (que representa a aquellos que viven con menos de US\$ 1,25 al día, umbral de pobreza del Banco Mundial, en el 2005 al momento de la NFHS-III (12)) con el 60% más rico. Al usar datos de la NFHS sobre prevalencia de factores de riesgo de TB por quintil de riqueza en la India, la RTI resumen fue 1,40 (40% de aumento), mientras que la razón de prevalencia observada fue 2,59 (159% de aumento). Esta gran discrepancia sugiere que la distribución de los factores de riesgo conocidos de progresión de la enfermedad no explica plenamente las desigualdades en la enfermedad observadas.

Limitaciones epidemiológicas convencionales —incluyendo factores de riesgo no medidos o medición diferencial según la riqueza— justifican en parte esta discrepancia, pero parece improbable que tales limitaciones expliquen una diferencia cuádruple. Sin embargo, tres mecanismos adicionales podrían explicar la brecha entre la prevalencia observada y la predicha:

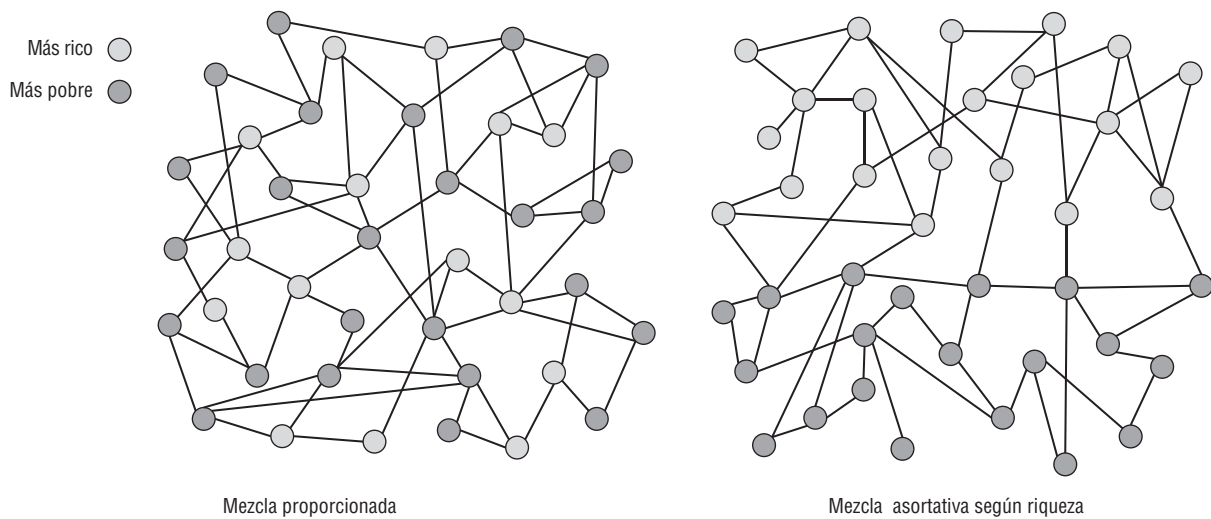
1. La pobreza se asocia a una más larga duración de la enfermedad (e.g., debido a acceso reducido a la atención de salud).
2. Los pobres tienen una más alta tasa de contacto efectivo, debido a condiciones de vida con hacinamiento y escasa ventilación.
3. Las personas pobres se mezclan mayormente con otras personas pobres y las personas ricas se mezclan con otras personas ricas (i.e., mezcla por afinidad selectiva o asortatividad; figura 2).

Estos tres mecanismos implican transmisión diferencial y no pueden evaluarse fácilmente por métodos de regresión convencionales. Más aún, los datos sobre estas tres características son escasos. Aunque algunos estudios han encontrado asociaciones entre pobreza y retraso en el tratamiento (13), los datos sobre retrasos diagnósticos según estado socioeconómico en la India son escasos y contradictorios (14–16). Estudios de carácter histórico han demostrado el rol del hacinamiento y las pobres condiciones de vida en el riesgo de transmisión de TB dentro de las viviendas (17). Sin embargo, no hay ningún dato publicado sobre tasas de contacto respiratorio o asortatividad de mezcla por grupo socioeconómico en la India u otros países en desarrollo.

Se realizó un análisis exploratorio para examinar estos factores, evaluando la magnitud de los diferenciales socioeconómicos al momento del diagnóstico, las tasas de contacto y la asortatividad que se requerirían para explicar las desigualdades residuales observadas en la prevalencia de TB más allá de las predichas con los datos de la NFHS, comparando el 60% más rico con el 40% más pobre. Para lograr esto, se modificaron modelos de TB publicados (18) para incorporar una estructura sobre la riqueza (Apéndice).

En ausencia de mezcla asortativa, tanto la duración de la infecciosidad como las tasas de contacto tendrían

**FIGURA 2. Comparación de la mezcla social proporcionada con la asortativa según clase económica (i.e., ricos y pobres). En la mezcla proporcionada (o no-asortativa según riqueza), las dos clases económicas tienen tasas de contacto iguales con cada una de las clases económicas, en proporción al tamaño de la clase económica; en la mezcla social asortativa según riqueza, la mayoría de los contactos ocurre dentro de cada una de las clases económicas**



que haber sido 58% más altas entre los pobres, por ejemplo, para producir la desigualdad observada de 2,6 veces en la prevalencia. Sin embargo, la magnitud de las diferencias requeridas disminuye a medida que la asortatividad aumenta. Si el 90% de los contactos de uno ocurren dentro del propio estrato de riqueza de uno (en lugar del 50% supuesto por mezcla proporcional), la duración de la infecciosidad y las tasas de contacto solo necesitan ser 22% más altas. La mezcla social por afinidad selectiva al estado socioeconómico puede ser, por lo tanto, un amplificador fundamental de las desigualdades en la TB, sin la cual es difícil explicar la magnitud de la desigualdad observada en la distribución de la enfermedad.

### Las desigualdades y la mezcla asortativa como obstáculos para el control de la tuberculosis

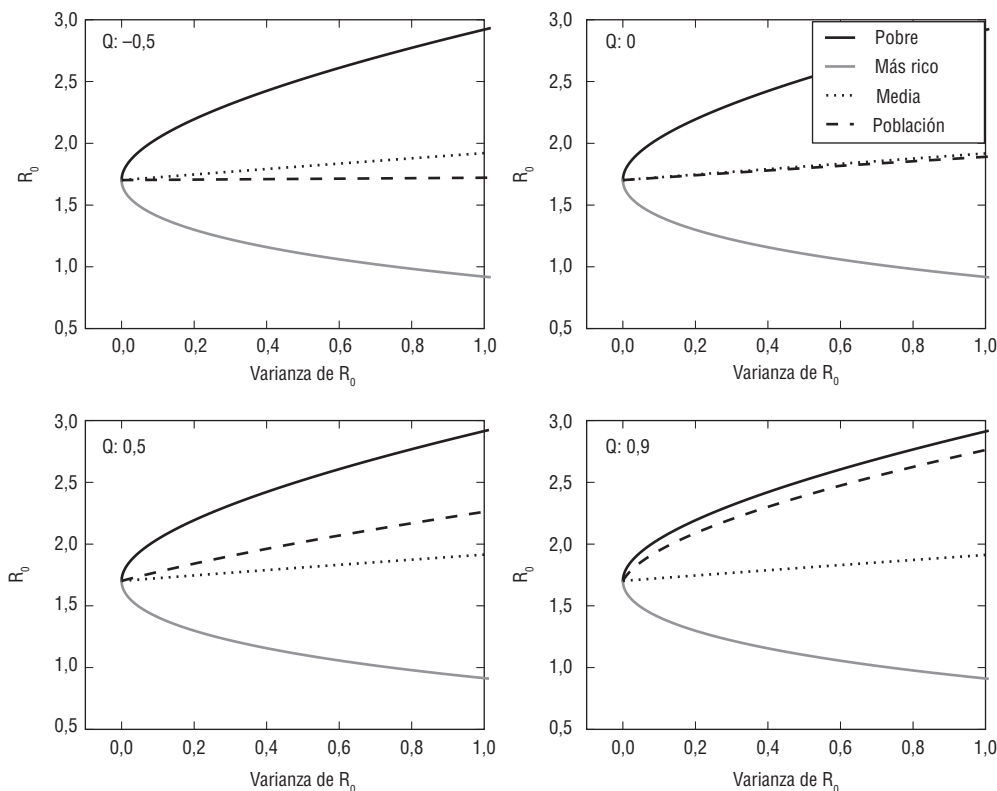
Una consecuencia fundamental del vínculo entre la mezcla asortativa y las desigualdades en la prevalencia de TB es que la TB se vuelve más difícil de controlar a escala poblacional. Para demostrar esto, se recurre al concepto de número reproductivo ( $R_0$ ) de la enfermedad, definido como el número promedio de casos secundarios de la enfermedad que resultan de la transmisión por una única persona infecciosa. Entre otras cosas, el  $R_0$  arroja luz sobre lo difícil que será controlar una enfermedad, siendo más difícil controlar las infecciones con un  $R_0$  alto que con un  $R_0$  bajo. Si  $R_0 < 1$ , la enfermedad desaparecerá en una población.

En lo que se refiere a la TB, esto requiere considerar tanto el número de individuos infectados por una persona como la probabilidad de que esos individuos desarrollen subsecuentemente TB activa. Cuando está presente la mezcla social por afinidad

selectiva a la riqueza (i.e., asortatividad según riqueza), los pobres tienen mayor probabilidad de entrar en contacto con otros pobres quienes, a su vez, tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad, tienen más contactos secundarios y permanecen infecciosos por un período más largo. Un caso aislado de TB, por consiguiente, puede generar más casos secundarios de la enfermedad. Esto se ilustra en la figura 3: el  $R_0$  poblacional aumenta en función de las desigualdades (representadas por la varianza en  $R_0$  entre ricos y pobres) y la mezcla asortativa. La transmisión dentro de un grupo de alto riesgo para enfermedad subsecuente actúa como refuerzo positivo para la TB.

Esta observación se ha mencionado con frecuencia en la literatura epidemiológica sobre infecciones de transmisión sexual, que postula una población “core” de mezcla, un grupo nuclear que tiene un número alto de contactos sexuales (19). La existencia de una población nuclear o “core” incrementa el número reproductivo y, por lo tanto, hace más difícil controlar una enfermedad si las estrategias de control no están dirigidas al grupo nuclear (20). En el caso de la TB, asumir valores homogéneos para las tasas de diagnóstico, los contactos y los riesgos de progresión y no tomar en cuenta la mezcla asortativa podría conducir a una sobreestimación sustancial del impacto de las intervenciones de control de TB no focalizadas en un escenario específico. La concentración de la enfermedad en —y su transmisión entre— los pobres puede explicar por qué la epidemia de TB ha sido lenta en mejorar a pesar de la exitosa implementación mundial de la estrategia programática DOTS y las predicciones optimistas de los modelos epidemiológicos que ignoran esta heterogeneidad.

**FIGURA 3. Número reproductivo como función de las desigualdades y la mezcla asortativa. La mezcla asortativa (Q) varía en cada panel desde no-asortativa (Q = -0,5, parte superior izquierda) hasta altamente asortativa (Q = 0,9, parte inferior derecha) y la varianza en el número reproductivo entre los pobres (línea negra continua) y los ricos (línea gris continua) se muestra en cada eje x. El número reproductivo medio (línea punteada) y el número reproductivo poblacional (línea discontinua) se ilustran para cada escenario.  $R_0$  = número reproductivo de la enfermedad**



### Los beneficios de orientar las intervenciones sobre la tuberculosis a los pobres

Por otra parte, la presencia de mezcla asortativa también brinda una oportunidad para el control de la TB. De hecho, las intervenciones orientadas a los pobres pueden ser más eficientes en evitar la transmisión de TB que lo que, de otro modo, se hubiera proyectado. Estas intervenciones orientadas no solo tendrán un mejor rendimiento (e.g., un más bajo número necesario para tamizaje) debido a la más alta prevalencia de fondo, sino que cuando las desigualdades en la historia natural o en los parámetros de transmisión y la mezcla asortativa según riqueza están presentes, las intervenciones orientadas darán lugar a una mayor reducción en la transmisión secundaria generada *por caso diagnosticado*.

Esto se ilustra con la puesta en marcha de un hipotético programa de diagnóstico precoz en la India que duplica la tasa de diagnóstico de 75 pacientes/100 000 (i.e., aproximadamente 25% de todos los pacientes con TB). Se compara este programa, desplegado homogéneamente en toda la población, con una intervención de escala equivalente que está orientada al grupo más rico o al más pobre. Cuando la intervención está orien-

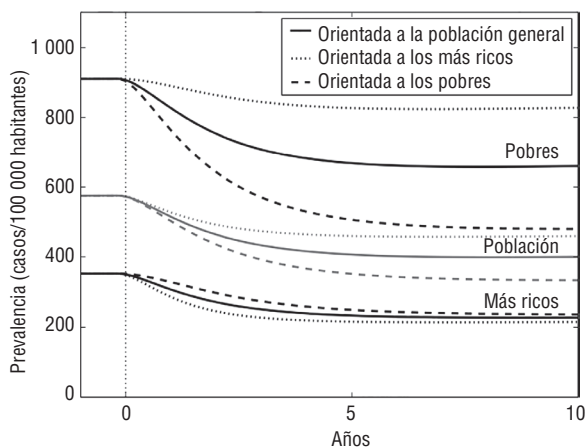
tada a los pobres, su impacto sobre la prevalencia poblacional de TB fue 27% mayor que el de la intervención no-orientada, mientras que el impacto de la intervención orientada a los ricos (e.g., una nueva prueba diagnóstica que se implementa en centros de referencia a los que tienen acceso principalmente los adinerados) fue 23% menor (figura 4). Las diferencias reales probablemente son aún mayores, ya que no se tuvo en cuenta los efectos empobrecedores de la TB (21, 22), lo que puede dar lugar a bucles de retroalimentación o “trampas de pobreza” que amplifican aún más las desigualdades (23). Adicionalmente, es posible que menos gente pueda necesitar ser tamizada en la población pobre para identificar 75 pacientes con tuberculosis, lo cual hace la intervención orientada a los pobres no solo más eficaz por caso diagnosticado, sino también más eficiente.

### Centrar la atención en las desigualdades para el control mundial de la tuberculosis

Teniendo en cuenta la importancia fundamental de las desigualdades en el éxito de las intervenciones sobre la TB, se sostiene aquí que la equidad debe ser explícitamente considerada al desarrollar planes de



**FIGURA 4. Impacto de estrategias de diagnóstico precoz según población blanco. Comparación del impacto proyectado de una intervención diagnóstica de escala equivalente, que resulta en un diagnóstico adicional de 75 por 100 000 habitantes por año, que no está orientada (línea continua), que está orientada al 60% más rico (línea punteada) o que está orientada al 40% más pobre (línea discontinua), con el resultado de prevalencia de TB a lo largo de 10 años. Aquí se asume que la asortatividad es 0,8; la tasa de reactivación y la tasa de contacto se variaron entre los grupos**



control de la TB. Se destaca dos maneras clave para hacerlo.

Primero, los datos sobre desigualdades en TB deben ser recolectados y reportados junto con las métricas programáticas convencionales (24). Los programas mundiales para el control de la TB dependen en gran medida de métricas tales como la tasa de notificación de casos; el valor de recolectar y cotejar tales datos programáticos permite a los programas evaluar el progreso en el control de la TB y proyectar la necesidad de mayor inversión en recursos. Sin embargo, un escenario con desigualdades significativas en la distribución de TB según riqueza puede requerir más recursos para alcanzar el mismo impacto poblacional en la incidencia de TB que un escenario con incidencia equivalente pero con menores desigualdades. Es por consiguiente de importancia fundamental entender la extensión de las desigualdades en salud existentes y su grado de concentración entre las subpoblaciones en alto riesgo. La inclusión de datos sobre riqueza en los informes de notificación rutinaria permitiría una comparación global de estas desigualdades y ayudaría a enmarcar los desafíos que están por delante, estableciendo metas para poblaciones específicas.

Obtener datos sobre mezcla social según estado socioeconómico ha supuesto un reto mayor, aunque las condiciones para la mezcla asortativa según riqueza son evidentes. Las clases diferenciadas de servicio en el transporte público, la concentración de la pobreza en tugurios urbanos o comunidades rurales agrícolas y la desigualdad regional persistente en la India son evocadoras de los diversos niveles en los que las clases según

riqueza están físicamente separadas (25). Sin embargo, aunque se han realizado varios estudios recientes para comprender los patrones de contacto social en diferentes poblaciones por edad y estructura doméstica (26–28), ninguno ha examinado la mezcla social según estado socioeconómico u otros factores demográficos. Con los adelantos tecnológicos recientes, podría ser posible enumerar las redes sociales con mayor detalle y comprender de qué manera difieren esos contactos sociales según el estado socioeconómico (29, 30). Tales revelaciones son esenciales para explicar las desigualdades en la carga de TB y otras enfermedades vinculadas con la pobreza.

Segundo, las políticas deben dirigirse explícitamente a las poblaciones más pobres y en mayor riesgo para implementar intervenciones. En la India, al igual que en muchos otros países de ingresos medianos y bajos, hay una conglomeración geográfica de la pobreza tanto entre áreas como dentro de ellas, tal como en los grandes tugurios. En los datos de la NFHS, la TB auto-notificada fue 822 por 100 000 habitantes en zonas tugurizadas en comparación con 321/100 000 en zonas notugurizadas. Dowdy y col. proyectaron que la focalización en zonas críticas (*hot spots*) de los tugurios de Rio de Janeiro podría ser una manera extremadamente efectiva de controlar la TB en toda la población en su conjunto (31). La habilitación estratégica de recursos diagnósticos en escenarios geográficos que atienden las zonas pobres y en alto riesgo podría ser un abordaje eficiente para reducir la carga de TB.

En contraste, existe el riesgo de que las nuevas pruebas diagnósticas puedan acentuar las desigualdades si a ellas tienen un acceso preferencial las personas más ricas. En la India, por ejemplo, una iniciativa apunta a expandir el acceso a la prueba Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) vendiendo estuches con descuento a un consorcio de laboratorios privados a cambio de que cobren un precio menor que el actual. No obstante, el precio que aún paga el paciente se calcula que es de alrededor de US\$ 35 por prueba (32). Este costo puede ser prohibitivo para los pacientes más pobres. Si este programa no se complementa con la expansión de Xpert en el sector público gratuito, las desigualdades en el diagnóstico podrían aumentar. En cambio, los subsidios orientados a facilitar el acceso al diagnóstico de la TB entre las personas más pobres —por ejemplo aquellas con tarjeta que les acredita estar por debajo de la línea de pobreza— podrían reducir las desigualdades y tener un mayor impacto sobre la transmisión de la TB. El éxito de cualquier intervención para reducir las inequidades de acceso a los medios diagnósticos dependerá de la medición de las desigualdades en su utilización(33); la recolección de indicadores socioeconómicos para el monitoreo del uso diagnóstico en TB podría aportar esta información esencial (34).

Existen ya dos argumentos convincentes para mejorar el acceso de los pobres a las intervenciones para la TB. El primero es de carácter moral, cimentado en el concepto de equidad. El segundo atañe a la eficiencia —para hacer uso óptimo de los recursos limitados

tenemos que ir donde está la enfermedad. Añadimos un tercer argumento para abordar las inequidades en la distribución de la TB, a saber: que las intervenciones adaptadas a los pobres han de tener mayor impacto sobre la transmisión de la TB por caso diagnosticado debido a las heterogeneidades en el riesgo y la mezcla asortativa. La medición y comunicación de las desigualdades en la TB según riqueza, seguidas por el desarrollo e implementación de intervenciones que favorecen a los pobres, pueden empoderar a los países a desarrollar estrategias de control de TB que son éticamente más sólidas y solventes, más eficientes y en último término más efectivas.

**Agradecimientos.** JRA está respaldado por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (K01 AI104411), Bethesda, Maryland, Estados Unidos de América.

**Conflictos de interés.** Ninguno declarado.

---

## ABSTRACT

### The epidemiological advantage of preferential targeting of tuberculosis control at the poor

Tuberculosis (TB) remains disproportionately concentrated among the poor, yet known determinants of TB

reactivation may fail to explain observed disparities in disease rates according to wealth. Reviewing data on TB disparities in India and the wealth distribution of known TB risk factors, we describe how social mixing patterns could be contributing to TB disparities. Wealth-assortative mixing, whereby individuals are more likely to be in contact with others from similar socio-economic backgrounds, amplifies smaller differences in risk of TB, resulting in large population-level disparities. As disparities and assortativeness increase, TB becomes more difficult to control, an effect that is obscured by looking at population averages of epidemiological parameters, such as case detection rates. We illustrate how TB control efforts may benefit from preferential targeting toward the poor. In India, an equivalent-scale intervention could have a substantially greater impact if targeted at those living below the poverty line than with a population-wide strategy. In addition to potential efficiencies in targeting higher-risk populations, TB control efforts would lead to a greater reduction in secondary TB cases per primary case diagnosed if they were preferentially targeted at the poor. We highlight the need to collect programmatic data on TB disparities and explicitly incorporate equity considerations into TB control plans.

**Key words:** disparities; poverty; models; social mixing; policy.

---

## REFERENCIAS

1. Terris M. Relation of economic status to tuberculosis mortality by age and sex. *Am J Public Health Nations Health.* 1948;38:1061–70.
2. Terris M, Monk M A. The validity of socio-economic differentials in tuberculosis mortality. *Am Rev Respir Dis.* 1960;81:513–7.
3. Hoa N B, Tiemersma E W, Sy DN, et al. Household expenditure and tuberculosis prevalence in Viet Nam: prediction by a set of household indicators. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15:32–7.
4. Hossain S, Quaiyum M A, Zaman K, et al. Socio-economic position in TB prevalence and access to services: results from a population prevalence survey and a facility-based survey in Bangladesh. *PLOS ONE.* 2012;7: e44980.
5. Olson N A, Davidow A L, Winston C A, Chen M P, Gazmararian J A, Katz D J. A national study of socio-economic status and tuberculosis rates by country of birth, United States, 1996–2005. *BMC Public Health.* 2012;12:365.
6. Nana Yakam A, Noeske J, Dambach P, Bowong S, Fono L A, Ngatchou-Wandji J. Spatial analysis of tuberculosis in Douala, Cameroon: clustering and links with socio-economic status. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18:292–7.
7. Harling G, Ehrlich R, Myer L. The social epidemiology of tuberculosis in South Africa: a multilevel analysis. *Soc Sci Med.* 2008;66:492–505.
8. World Health Organization. Addressing poverty in TB control: options for national TB control programmes. Ginebra, Suiza: OMS, 2005.
9. Oxlade O, Murray M. Tuberculosis and poverty: why are the poor at greater risk in India? *PLOS ONE.* 2012;7:e47533.
10. Murray M, Oxlade O, Lin H-H. Modeling social, environmental and biological determinants of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(Supl. 2):S64–S70.
11. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams B G, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med.* 2009;68:2240–6.
12. The World Bank. World Bank Open Data: free and open access to data about development in countries around the globe. Washington DC, EUA: Banco Mundial, 2014. data.worldbank.org. Consultado en diciembre, 2014.
13. Storla D G, Yimer S, Bjune G A. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008;8:15.
14. 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.* 2002;6:789–95.
15. Sudha G, Nirupa C, Rajasakthivel M, et al. Factors influencing the care-seeking behaviour of chest symptomatics: a community-based study involving rural and urban population in Tamil Nadu, South India. *Trop Med Int Health* 2003;8: 336–41.
16. Tamhane A, Ambe G, Vermund S H, Kohler C L, Karande A, Sathiakumar N. Pulmonary tuberculosis in Mumbai, India: factors responsible for patient and treatment delays. *Int J Prev Med.* 2012;3:569–80.
17. Chapman J S, Dyerly M D. Social and other factors in intrafamilial transmission of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90:48–60.
18. Blower S M, McLean A R, Porco T C, et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med* 1995;1:815–21.
19. Keeling M J, Rohani P. Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton, NJ, EUA: Princeton University Press, 2007.
20. Yorke J A, Hethcote H W, Nold A. Dynamics and control of the transmis-

- sion of gonorrhoea. *Sex Transm Dis.* 1978;5:51–6.
21. Pantoja A, Floyd K, Unnikrishnan K P, et al. Economic evaluation of public-private mix for tuberculosis care and control, India. Part I. Socio-economic profile and costs among tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:698–704.
  22. Barter D M, Agboola S O, Murray M B, Bañrighausen T. Tuberculosis and poverty: the contribution of patient costs in sub-Saharan Africa—a systematic review. *BMC Public Health.* 2012;12:980.
  23. Bonds M H, Keenan D C, Rohani P, Sachs J D. Poverty trap formed by the ecology of infectious diseases. *Proc Biol Sci.* 2010;277:1185–1192.
  24. Van Leth F, Guilatco R S, Hossain S, et al. Measuring socio-economic data in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(Supl. 2):S58–S63.
  25. Singh N, Kendall J, Jain R K, Chander J. Regional inequality in India in the 1990s: trends and policy implications. Mumbai, India: Reserve Bank of India, 2010. Disponible en: <http://www.rbi.org.in/scripts/PublicationsView.aspx?id%412292>. Acceso en diciembre de 2014.
  26. Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLOS MED.* 2008;5:e74.
  27. Horby P, Pham Q T, Hens N, et al. Social contact patterns in Viet Nam and implications for the control of infectious diseases. *PLOS ONE.* 2011;6:e16965.
  28. Johnstone-Robertson S P, Mark D, Morrow C, et al. Social mixing patterns within a South African township community: implications for respiratory disease transmission and control. *Am J Epidemiol.* 2011;174:1246–55.
  29. Read J M, Edmunds W J, Riley S, Lessler J, Cummings D A T. Close encounters of the infectious kind: methods to measure social mixing behaviour. *Epidemiol Infect.* 2012;140:2117–30.
  30. Salathé M, Bengtsson L, Bodnar T J, et al. Digital epidemiology. *PLOS Comput Biol.* 2012;8:e1002616.
  31. Dowdy D W, Golub J E, Chaisson R E, Saraceni V. Heterogeneity in tuberculosis transmission and the role of geographic hotspots in propagating epidemics. *Proc Natl Acad Sci EUA.* 2012;109:9557–62.
  32. Anand G. Plan to fight deadly TB strain gains in India. *Wall Street Journal.* 17 marzo, 2013. Nueva York, NY, EUA: News Corp, 2013.
  33. Squire S B, Ramsay A R C, van den Hof S, et al. Making innovations accessible to the poor through implementation research. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:862–70.
  34. Nhlema Simwaka B, Benson T, Salaniponi F M L, Theobald S J, Squire S B, Kemp J R. Developing a socio-economic measure to monitor access to tuberculosis services in urban Lilongwe, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:65–71.

## APÉNDICE

### Descripción del modelo y ecuaciones

Se amplió un modelo determinístico y compartimental de la historia natural de la tuberculosis (TB) y su transmisión basado en una estructura publicada y de uso extendido (1), añadiendo una estructura paralela para dos grupos de riqueza que tienen parámetros naturales, tasas de contacto y mezcla social variables (figura A). En este modelo, los individuos nacen como susceptibles (S) a la infección tuberculosa y pueden infectarse por contacto con individuos infecciosos. La infección puede resultar en progresión rápida hacia TB (*I*, en una minoría de individuos) o en infección tuberculosa latente (ITBL) (*L*, en la mayoría de individuos). Los individuos con ITBL pueden progresar hacia TB por reactivación; su probabilidad de progresión aumenta con la re-exposición, aunque el riesgo de progresión no es tan alto en la re-exposición como en la exposición inicial (2). Aquellos con TB no diagnosticada transmiten la enfermedad a otros hasta que son diagnosticados e inician tratamiento (*T*) y el tratamiento resulta en la curación (*C*) de la enfermedad. A partir del estado de curado, los individuos nuevamente pueden volverse infecciosos por recaída o reinfección. Se ha modelado aquí una población estable durante el corto plazo de análisis.

Estos procesos están comandados por una serie de cinco ecuaciones diferenciales ordinarias, para cada uno de los dos grupos de riqueza:

$$\frac{dS_i(t)}{dt} = \mu(L_i(t) + C_i(t)) + \mu_i T_i(t) + \mu_{ii} I_i(t) - S_i(t)(\beta_{iL} I_L(t) + \beta_{iH} I_H(t))$$

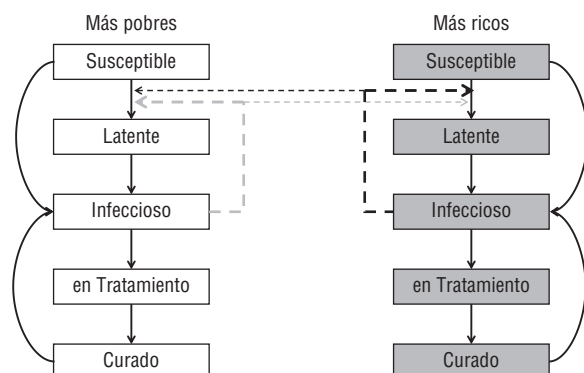
Aquí, el subíndice *i* se refiere a uno de los dos grupos de riqueza (más pobre, *P*, o más rico, *R*). El nacimiento

dentro de la población susceptible compensa la mortalidad por causas distintas a TB ( $\mu$ ), la mortalidad por tuberculosis no tratada ( $\mu_{ii}$ ) y la mortalidad durante el tratamiento antituberculoso ( $\mu_i$ ).  $\beta_{ij}$  es la tasa de contacto del grupo *j* con el grupo *i*.

$$\frac{dL_i(t)}{dt} = ((1 - p_i)S_i(t) - \alpha p_i L_i(t))(\beta_{iL} I_L(t) + \beta_{iH} I_H(t)) - (r_i + \mu)L_i(t)$$

Los individuos que están infectados pero que no desarrollan TB rápidamente progresiva ( $1 - p$ ) desarrollan ITBL (*L<sub>i</sub>*); estos individuos pueden reinfectarse, pero su probabilidad de progresar rápidamente hacia

**FIGURA A. Estructura del modelo compartimental de TB con dos clases de riqueza. La transmisión, generada en el compartimento infeccioso (línea punteada), lleva a la transición hacia el estado latente (mostrado) o directamente a la TB infecciosa (no mostrado). Las líneas punteadas más gruesas indican mayor transmisión dentro de las clases de riqueza (mezcla asortativa). El nacimiento ocurre dentro del compartimento susceptible y la mortalidad puede ocurrir dentro de cualquier compartimento (no mostrado).**



TB está disminuida por un factor,  $\alpha$ . Ellos pueden progresar hacia TB por reactivación según una tasa  $r$ .

$$\frac{dI_i(t)}{dt} = p_i(S_i(t) + \alpha L_i(t) + \alpha C_i(t))(\beta_{iL} \cdot I_L(t) + \beta_{iH} \cdot I_H(t)) + r_i \cdot L_i(t) + \varepsilon C_i(t) - (\mu_U + \delta_i) I_i(t)$$

Los individuos desarrollan TB no diagnosticada por progresión rápida ( $p$ ), reactivación ( $r$ ) o recaída ( $\varepsilon$ ) y mueren o son diagnosticados con tasas  $u_u$  y  $\delta$ .

$$\frac{dT_i(t)}{dt} = \delta_i \cdot I_i(t) - (\mu_T + \omega) \cdot T_i(t)$$

En este modelo simple, se asumió que todo tratamiento resulta en curación o muerte y que la tasa de progresión hacia la curación ( $\omega$ ) es la recíproca de la duración del tratamiento.

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \omega T(t) - (\mu + \varepsilon + \alpha p_i(\beta_{iL} \cdot I_L(t) + \beta_{iH} \cdot I_H(t))) \cdot C_i(t)$$

El tratamiento exitoso resulta en curación, a partir de donde un individuo puede recaer o reinfectarse.

Este modelo contiene numerosos supuestos simplificados y no toma en cuenta la estructura de edad, la mortalidad diferencial por factor de riesgo (e.g., virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o grupo de riqueza, la farmacoresistencia, etc. Su intención es la de revelar cualitativamente percepciones perspicaces sobre la dinámica de transmisión en el escenario de heterogeneidades estructurales en la historia natural y transmisión de la TB.

### Historia natural y parámetros epidemiológicos

Para los parámetros de la historia natural (e.g., mortalidad, progresión de TB y tasas de reactivación) el modelo se basó en datos de estimados publicados en la literatura (cuadro A.2). Las distribuciones de factores de riesgo y estimados de riesgo de TB se obtuvieron del análisis de Oxlade y Murray sobre los datos de la Encuesta Nacional de Salud Familiar III (NFHS-III, por

sus siglas en inglés) y los análisis de factores de riesgo publicados (cuadro A.1) (3). Los datos de prevalencia de TB por quintil de riqueza se derivaron de los datos de prevalencia autonotificados en la NFHS-III (3) La duración de la TB no diagnosticada y la tasa de contacto efectivo son parámetros para los que hay escasos datos disponibles, particularmente dada la discrepancia en los estimados de prevalencia de TB entre la NFHS y la Organización Mundial de la Salud. La duración de la infecciosidad se estimó comparando datos de prevalencia e incidencia y teniendo en cuenta la duración del tratamiento (prevalencia/incidencia – duración de tratamiento). La tasa de contacto efectivo fue, por lo tanto, ajustada a los datos minimizando las diferencias de mínimos cuadrados entre la prevalencia de TB observada y predicha usando un algoritmo de pendiente símplice (*simplex descent*, en inglés).

Se permitió que los parámetros clave epidemiológicos y de historia natural difieran entre los dos grupos de riqueza. Estos incluyeron la tasa de contacto ( $\beta$ ), la tasa de progresión ( $p$ ) o reactivación ( $r$ ) y la tasa de diagnóstico ( $\delta$ ). Para el modelo de casos base, se asumió tasas de contacto y de diagnóstico iguales. Se asumió que los individuos ricos tenían un riesgo de reactivación comparable a los estimados poblacionales correspondientes a los Estados Unidos (comparable a los estimados de Europa), mientras que aquellos en el grupo de riqueza más baja tenían un riesgo relativo (RR) compuesto de reactivación derivado según su distribución de factores de riesgo y del RR asociado a cada factor de riesgo, como se describió en el texto principal. Para derivar este riesgo compuesto, se usó un modelo de Poisson:

$$\ln(\lambda_i) = \alpha + \beta_{\text{tabaco}} \cdot p_{\text{tabaco}} + \beta_{\text{población aire interior}} \cdot p_{\text{población aire interior}} + \beta_{\text{bajo IMC}} \cdot p_{\text{bajo IMC}} + \beta_{\text{uso diario alcohol}} \cdot p_{\text{uso diario alcohol}} + \beta_{\text{VIH}} \cdot p_{\text{VIH}} + \beta_{\text{diabetes}} \cdot p_{\text{diabetes}}$$

Aquí,  $\lambda_i$  es la incidencia de TB en los estratos de riqueza  $i$ .  $\beta_j$  y  $p_j$  son el logaritmo del RR y la prevalencia, respectivamente, para un factor de riesgo indizado

**CUADRO A.1: A) RR estimado de fuentes publicadas y prevalencia de factores de riesgo clave en datos de la NFHS entre el 40% más pobre y el 60% más rico, de Oxlade y Murray (3); B) comparación del RRs resumen, la RP de TB entre el 40% más pobre y el 60% más rico de la población proyectada por el modelo usando la razón de riesgo resumen y la RP en los datos de la NFHS**

	RR	Prevalencia del factor de riesgo	
		40% más pobre %	60% más rico %
A)			
Fumar cigarrillos	2,0	19,0	8,5
Contaminación del aire en ambientes cerrados	1,4	99,9	48,5
Índice de masa corporal bajo	2,1	49,0	29,5
Consumo diario de alcohol	2,9	2,0	0,9
Diabetes mellitus	3,1	0,6	1,5
Infección por VIH	26,7	0,4	0,4
B)			
		40% más pobre/60% más rico	
RR resumen de fuentes publicadas		1,40	
Razón de prevalencia de TB proyectada por el modelo		1,47	
Razón de prevalencia de TB según la NFHS-III		2,59	

RR = Riesgo relativo; NFHS= Encuesta Nacional de Salud Familiar; RP = razón de prevalencia; TB = Tuberculosis; IMC=Índice de masa corporal; VIH= Virus de la inmunodeficiencia humana; NFHS-III= Encuesta Nacional de Salud Familiar III.



**CUADRO A.2. Valores de parámetros seleccionados usados en el modelo ejemplo**

Parámetro	Símbolo	Valor	Referencia
Mortalidad de base	$\mu$	1/65y	5
Mortalidad por TB (sin tratar)	$\mu_U$	0,139y <sup>-1</sup>	1
Mortalidad por TB (en tratamiento)	$\mu_T$	5%/6m	6
Progresión primaria hacia TB	$p$	0,14 <sup>a</sup>	7
Duración de la infecciosidad	1/ $\delta$	0,088y <sup>a</sup>	6
Duración del tratamiento	1/ $\omega$	0,5y	6
Tasa de reactivación	$r$	0,0005y <sup>-1a</sup>	8
Tasa de contacto efectivo	$\beta$	22,3y <sup>-1a</sup>	ajustado
Tasa de recaída	$\varepsilon$	0,01y <sup>-1a</sup>	1
Riesgo relativo de reinfección	$\alpha$	0,21	2
Asortatividad de contacto	$Q$	variada	-

<sup>a</sup> Se permitió que varíe por grupo de riqueza en los análisis.  
TB = tuberculosis.

como  $j$ . La razón de tasas de incidencia resumen (RTI) para TB entre los pobres comparada con los ricos está dada por a expresión  $\exp(\ln(\lambda_{\text{pobres}}) - \ln(\lambda_{\text{ricos}}))$ . Aunque los datos usados para estimar los coeficientes fueron predominantemente en términos de RR o razones de momios (i.e., *odds ratios*), dada la asumida igual duración de la enfermedad implícita en estos estimados y la baja prevalencia de la enfermedad (<1%), las diferencias al convertirlas en una RTI son pequeñas y dentro del error de los estimados.

Bajo estos supuestos, las desigualdades predichas en TB a partir del modelo fueron mucho menores que aquellas observadas en los datos de NFHS-III. Luego se examinó la magnitud de las diferencias en los parámetros requeridos para reproducir las desigualdades observadas variándolos uno por uno, usando el mismo procedimiento de ajuste de modelo descrito previamente (cuadro A.3). Más aún, se evaluó una razón de desigualdades en dos parámetros clave (tasas de contacto relativo, duración de la infecciosidad) ajustando el modelo con asortatividad y RTI fijas. Con una RTI de 1,4 y asortatividad de 0,9, un incremento de 22% en la duración de la infecciosidad y tasas de contacto podrían explicar las desigualdades observadas.

**CUADRO A.3. Razón (menor riqueza/mayor riqueza) de los valores ajustados de duración de la TB sin diagnosticar, progresión de la enfermedad TB o tasa de reactivación y tasa de contacto relativo que reprodujeron las desigualdades en TB observadas cuando se variaron individualmente, según nivel de asortatividad: niveles más altos de mezcla asortativa requieren diferencias más pequeñas en los parámetros epidemiológicos para generar desigualdades en la prevalencia de TB**

Asortatividad	Razón de los valores ajustados (más pobre/más rico)		
	Tasa de progresión hacia TB activa	Duración de la TB sin diagnosticar	Tasa de contacto relativo
0	2,21	3,23	2,81
0,5	1,97	2,04	2,20
0,9	1,80	1,56	1,73

TB = tuberculosis.

## Mezcla asortativa

En la mezcla aleatoria, los individuos contactan otros dentro de su clase de riqueza y de la otra clase de riqueza al mismo ritmo, que es proporcional al tamaño de la clase y la tasa de contacto en cada clase. En contraste, en la mezcla asortativa ocurre una proporción más alta de contactos normalizados dentro de la misma clase de riqueza. El grado de asortatividad está guiado por un parámetro,  $Q$ , que representa la cantidad relativa de contactos intra- grupo comparada con lo que se podría esperar por contacto aleatorio (proporcional al tamaño del grupo) (4).  $Q$  se define como:

$$Q = \frac{\sum_{i=1}^2 w_i - 1}{M - 1}$$

Donde  $w_i$  se define de la siguiente manera:

$$w_i = \frac{\beta_{ii} \cdot n_i}{\sum_{j=1}^2 \beta_{ij} \cdot n_j}$$

Por consiguiente,  $Q$  varía entre -1 (completa desasortatividad) y 1 (completa asortatividad).

## Número reproductivo

El número reproductivo para la versión no estructurada de este modelo de TB puede expresarse como el número de infecciones secundarias generadas antes de morir o de comenzar un tratamiento y la probabilidad de que esas infecciones resulten en TB activa por progresión rápida, reactivación y recaída, según Blower y col (1).

$$R_0 = \left( \frac{\beta}{\mu_U + \delta} \right) \left( p + \frac{(1-p)r}{\mu + r} \right) \times \left( 1 + \left[ \frac{\delta}{\delta + \mu_T} \right] \left[ \frac{\omega}{\omega + \mu_T} \right] \left[ \frac{\varepsilon}{\varepsilon + \mu} \right] \right)$$

Cada grupo de riqueza tiene dos componentes para su número reproductivo, que reflejan el contacto con su propio grupo y con el otro grupo; por ejemplo, el número reproductivo del grupo más pobre ( $R_0^p$ ) está compuesto del número reproductivo por contactar a otros del grupo más pobre ( $R_0^{pp}$ ) y el número reproductivo por contactar a otros del grupo más rico ( $R_0^{wp}$ ). Las tasas de contacto, tasas de diagnóstico y tasas de progresión específicas por estrato se sustituyen en la ecuación de  $R_0$  presentada líneas arriba. El  $R_0$  para la población es el radio espectral, o autovalor (eigenvalue) dominante, de la matriz de los números reproductivos componentes. A medida que aumentan las desigualdades en los parámetros de la historia natural, la varianza de  $R_0$  aumenta; a su vez, el número reproductivo poblacional aumenta a medida que la varianza y la asortatividad aumentan (figura 3). Las desigualdades en la historia natural o los riesgos de transmisión hacen que la TB sea más difícil de controlar, un efecto que se amplifica con la mezcla asortativa.