

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS EN CHILE

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF TUBERCULOSIS IN CHILE

Benjamín Kim Park^{a*}

Manuel Aravena Godoy^a

Valentín Hernández Chen^a

Diego Vilches Vásquez^a

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 06 de febrero, 2024. Aceptado en versión corregida el 27 de abril, 2024.

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis es una enfermedad infecciosa producida por *mycobacterium tuberculosis* que afecta principalmente al pulmón. Existen medidas gubernamentales para controlar la enfermedad, las que han disminuido su morbilidad, persistiendo en grupos vulnerables donde se concentran los casos y la mortalidad.

Metodología: Se realizó un estudio secundario a partir de datos públicos, de egresos y mortalidad por enfermedades causadas por tuberculosis entre los años 2002 y 2019, del Departamento de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de Chile. **Resultado:** En el año 2019 se registraron en total 1.517 egresos hospitalarios por tuberculosis, con una tasa cruda de 7,94 cada 100.000 habitantes. Respecto a la mortalidad, en el año 2019 se registró una tasa cruda de 0,98 cada 100.000 habitantes. Tanto para egresos hospitalarios como para mortalidad se ve un mayor riesgo en hombres y en personas mayores de 80 años.

Discusión: La mortalidad por tuberculosis en Chile ha disminuido siguiendo la tendencia internacional, mientras que la incidencia en Chile se había estancado hasta 2014, incrementándose luego hacia el año 2019. Al igual que lo observado a nivel internacional, los grupos de mayor riesgo son los hombres y personas mayores de 75-80 años. **Conclusión:** El análisis del impacto de la tuberculosis a nivel nacional se correlaciona con el observado a nivel internacional con un mayor impacto en poblaciones de riesgo. Estos datos complementan el reporte del Ministerio de Salud previo a la pandemia y pueden ser el sustento para medidas de salud pública focalizadas en poblaciones de riesgo.

Palabras clave: Tuberculosis, Epidemiología descriptiva, Chile, Mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is an infectious disease caused by *mycobacterium tuberculosis* that mainly affects the lung. Governmental measures to control the disease have reduced its morbidity, but it persists in vulnerable groups where cases and mortality are concentrated. **Methodology:** A secondary study was carried out using public data on discharges and mortality due to tuberculosis diseases from the Department of Health Statistics and Information of the Chilean Ministry of Health between 2002 and 2019. **Result:** In 2019, a total of 1.517 hospital discharges due to tuberculosis were recorded, with a crude rate of 7,94 per 100,000 inhabitants. Regarding mortality, a crude rate of 0,98 per 100.000 population was recorded in 2019. Both for hospital discharges and mortality, a higher risk is seen in men and in people over 80 years of age. **Discussion:** Mortality due to tuberculosis in Chile has decreased following the international trend, while incidence in Chile had stagnated until 2014, and then with an increase until 2019. As observed internationally, the groups at higher risk are men and people older than 75-80 years. **Conclusion:** The analysis of the impact of tuberculosis at the national level correlates with that observed at the international level with a greater impact on at-risk populations. These data complement the Ministry of Health report prior to the pandemic and can be the basis for public health measures focused on at-risk populations.

Key words: Tuberculosis, Descriptive epidemiology, Chile, Mortality.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TBC) es una infección de notificación obligatoria en Chile, provocada por *Mycobacterium tuberculosis* (MT), siendo un bacilo aerobio y de transmisión aérea, el cual afecta principalmente al pulmón, pero también a otros órganos¹⁻⁴.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2023 más de 10 millones de personas se enfermaron de TBC a nivel mundial y alrededor de 1/4 de la población ha sido infectada, quienes pueden

desarrollar una infección latente por TBC (ITBL) o una infección clínica^{3,4}. El mayor riesgo de enfermar de TBC se produce en los primeros 2 años desde la infección (5%)^{3,4}. El 90% de los casos se produce en adultos, mayoritariamente en hombres, y sin tratamiento su letalidad es del 50%^{3,4}.

Según el último informe del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL, 2021), el país había presentado un estancamiento en los casos en torno a los 13 cada 100.000 habitantes entre el 2009-2014, sin embargo, se describió un aumento de la incidencia y morbilidad

total entre 2014-2019⁵. Es decir, pese a las medidas implementadas por el MINSAL, hubo un aumento en el reporte de casos de TBC. Posteriormente, en el 2020, se observó una disminución de los casos a una tasa de 9 cada 100.000 habitantes, lo cual puede explicarse en parte por la disminución de la pesquisa en pandemia (COVID-19), viéndose ya para el 2021 un nuevo aumento en la incidencia hasta una tasa de 9,9 casos cada 100.000 habitantes⁵. En resumen, la TBC históricamente ha ido disminuyendo su morbimortalidad, pero en los últimos años se ha visto un rebrote en su incidencia, que puede deberse, entre otras razones, al aumento de poblaciones de riesgo como adultos mayores o población migrante, con una caída en el 2020 probablemente en contexto de pandemia²⁻⁵.

El factor de riesgo más importante para infectarse es el contacto intradomiciliario con una persona infectada^{6,7}. De los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad clínica destaca la inmunosupresión, particularmente la relacionada con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), quienes tienen un riesgo 20 veces mayor de infectarse una vez expuestos y presentan mayor riesgo de reactivación de una ITBL^{8,9}. Otras formas de inmunosupresión, como las relacionadas al uso de glucocorticoides, de inhibidores de TNF y trasplantados, también presentan mayores tasas de TBC^{10,11}. Por otra parte, la diabetes, tabaquismo, alcoholismo, y el uso de drogas son factores de riesgo para la infección^{12,13}. Los últimos dos factores se asocian a situación de calle y privación de libertad, quienes presentan un riesgo de hasta 10 y 26 veces respectivamente, que la población general de desarrollar la enfermedad^{14,15}.

Por estos antecedentes la descripción cuantitativa de la epidemiología de la TBC permite examinar la magnitud del problema en términos de morbimortalidad y su impacto en la población, particularmente en población de riesgo difícil de monitorizar. Especialmente considerando que la TBC muestra un estancamiento y posterior aumento en su incidencia, no esperable de un país que avance exitosamente hacia su eliminación⁵.

Con los antecedentes presentados, el objetivo principal del estudio es describir la situación epidemiológica de la TBC en Chile, entre el 2002 y el 2019, esto a fin de precisar si existe un aumento en su morbimortalidad en los últimos años, lo cual sería esperable al observar las tendencias previas, y así determinar si es necesario cambiar las medidas de prevención, pesquisa y tratamiento de la patología. Se eligió este período con la intención de analizar la tendencia de la TBC previo a la pandemia (COVID-19), excluyendo años influenciados por una situación sanitaria particular que pudiera no ser representativa de la evolución natural de la situación epidemiológica de la enfermedad. Para lograr este objetivo, se describió la tasa de incidencia y mortalidad en Chile según las variables tiempo, región, edad y sexo.

Posteriormente, se realizó un análisis de los datos obtenidos y se comparó con datos de la literatura nacional e internacional. Dentro de las limitaciones de este método podrían estar la subnotificación de casos y el uso de datos hospitalarios (egresos y fallecidos) como población del estudio, esto último por la mayor facilidad de su registro.

Este trabajo podría complementarse con estudios que evalúen cualitativamente el impacto de la enfermedad en grupos vulnerables, y utilizarse para generar medidas focalizadas en la detección y tratamiento de la TBC en estas poblaciones.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio cuantitativo secundario, de carácter observacional, descriptivo y retrospectivo. Para esto se utilizaron todos los datos obtenidos del Departamento de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de Chile (DEIS), que provienen de la notificación de casos hospitalarios de egresos y muertes por TBC (CIE-10: A15-A19) en Chile entre los años 2002-2019, a partir de los cuales se calcularon tasas de egresos y mortalidad según tiempo, sexo, grupo etario y región de Chile. Los datos demográficos dan información sobre las poblaciones de riesgo y los datos ecológicos aportan información respecto a qué regiones podrían beneficiarse de distintas intervenciones.

La tasa de egresos según tiempo se calculó utilizando los egresos hospitalarios por TBC de cada año y la población chilena respectiva de ese año. Para calcular mortalidad se utilizaron las muertes por TBC para cada rango etario y año correspondiente, luego se hizo un ajuste directo utilizando como población estándar la población chilena el 2019.

Para comparar las regiones en función de los egresos, se calculó el promedio de egresos observados desde 2015-2019 por cada región, luego se dividió por la población estimada del 2017 (mitad de período de estudio) de cada región, obteniendo la tasa de egresos promedio del período 2015-2019 según región. Para la mortalidad de cada región se utilizó el número de muertes promedio entre 2015-2019 de cada grupo etario y se dividió por la población de ese grupo etario a nivel nacional durante la mitad del período (2017). Con esa tasa se calcularon las muertes esperadas para cada región según su población. Con las muertes promedio registradas y las esperadas, se calculó una razón de mortalidad estandarizada para comparar la mortalidad de cada región.

Se calculó la tasa de egresos para ambos sexos, con los egresos totales de cada uno divididos por la población total de cada grupo estimada para cada año según datos del CENSO 2017. Para la mortalidad se calcularon las tasas de mortalidad crudas anuales (2002-2019) para hombres y mujeres, de la misma forma que los egresos. Luego, se realizó un ajuste directo utilizando como población estándar la

población chilena de ambos sexos del 2019. Finalmente, en cuanto a la edad, se dividió el promedio de egresos para cada grupo etario entre 2002-2019, sobre la población total estimada de cada grupo en la mitad del período de estudio (2011), según datos obtenidos del Censo 2012. La mortalidad se calculó de esta misma forma, reemplazando el número de egresos por las muertes.

Todos los cálculos y gráficos fueron elaborados utilizando el programa Microsoft Excel.

En cuanto a las regulaciones éticas, el estudio utilizó datos de carácter público y anónimos, que están en la base de datos del DEIS y del Instituto Nacional de Estadística, por lo que no se requiere de aprobación por parte de un comité.

RESULTADO

Egresos

En el último año de estudio (2019) se registró una tasa de 7,94 egresos cada 100.000 habitantes, siendo los grupos de mayor riesgo los hombres con una tasa de 11,64 cada 100.000 habitantes (Figura 1) y los mayores de 80 años con 13,49 cada 100.000 habitantes (Tabla 1).

En el período de estudio (2002-2019) se observó una tendencia a la baja de los egresos, donde la tasa más alta se registró en el año 2002, con una incidencia de 15,8 cada 100.000 habitantes, llegando hasta una incidencia de 7,9 cada 100.000 habitantes el año 2019. Se registró una disminución del 49,6% entre el 2002 y 2019. Sin embargo, entre el 2014 y el 2019 se mantuvo una tasa similar (Figura 1).

Entre el 2015-2019 las regiones con mayores tasas de egresos fueron la de Tarapacá, con una tasa de 15,61 cada 100.000 habitantes, y de Los Ríos, siendo de 12,65 cada 100.000 habitantes. Las regiones que registraron las menores tasas fueron las de Libertador Bernardo O'Higgins con 5,51 cada 100.000 habitantes, y del Maule con 4,89 cada 100.000 habitantes. Con relación al sexo, durante todo el período del estudio, los hombres presentaron un mayor riesgo de ser hospitalizados por TBC que las mujeres. En el 2002, la tasa de egreso para hombres y mujeres fue de 22,4 y 9,7 cada 100.000 habitantes respectivamente, determinando un riesgo de ser hospitalizado 2,31 veces mayor para hombres que para mujeres, lo que aumentó a 2,69 el 2019.

Para la variable edad, el grupo etario que presentó la menor tasa de egresos durante el período de estudio correspondió al grupo de 5-9 años, con una tasa de egreso promedio de 0,70 cada 100.000 habitantes. El grupo que presentó la mayor tasa fue el de 75-79 años, con una tasa de 23,62 cada 100.000 habitantes (Tabla 1). Según los datos obtenidos, una persona de 75-79 años tiene un riesgo 33,74 veces mayor que una persona de 5-9 años de ser hospitalizada por TBC. Si se analiza sólo el año 2019, el grupo etario con mayor tasa de egresos fueron los mayores de 80 años con una tasa de 13,5 cada 100.000.



Figura 1. Tasa de egresos según sexo y total país entre los años 2002-2019.

Tabla 1. Tasa de egresos cada 100000 según rango etario entre los años 2002-2019.

Rango etario	Tasa de egresos promedio (2002-2019)
0-4	0,94
5-9	0,7
10-14	1,22
15-19	3,11
20-24	6,87
25-29	9,95
30-34	10,94
35-39	12,09
40-44	13,75
45-49	14,36
50-54	15,84
55-59	16,36
60-64	18,46
65-69	19,98
70-74	21,06
75-79	23,62
80 y más	21,62

Fuente: Datos obtenidos del DEIS

Resultados sobre mortalidad

En el último año evaluado (2019) se registraron en total 188 defunciones por TBC, con una tasa de mortalidad ajustada de 0,98 cada 100.000 habitantes. Se observó una mortalidad 4,1 veces mayor en los hombres que en las mujeres, con tasas de mortalidad de 1,54 y 0,4 cada 100.000 habitantes respectivamente. El grupo etario con mayor riesgo de fallecer por TBC corresponde al de 80 años y más, con una tasa de mortalidad de 6,08 defunciones cada 100.000 habitantes (Figura 2).

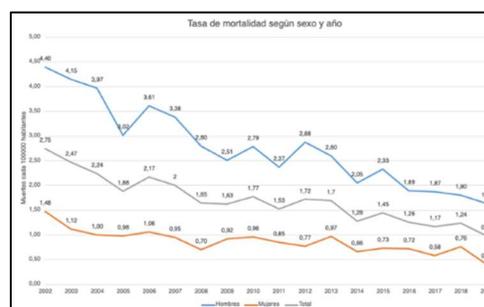


Figura 2. Tasa de mortalidad según sexo y total país entre los años 2002-2019.

En relación con la mortalidad según tiempo, durante el período de estudio (2002-2019) se observó una tendencia a la baja de la mortalidad. En el 2002 se registró una mortalidad ajustada de 2,75 defunciones cada 100.000 habitantes, y en el 2019 una mortalidad ajustada de 0,98 cada 100.000 habitantes, lo que corresponde a una disminución del 64,36%.

En cuanto a región, las que presentaron la mayor Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) entre el 2015-2019, fueron las Regiones de Arica y Parinacota, con una RME de 2,49, y de Tarapacá, teniendo una RME de 3,03. Las regiones con menores RME fueron la de Aysén con RME de 0,7; y Libertador Bernardo O'Higgins con una RME de 0,49.

Entre el 2002-2019, los hombres presentaron un mayor riesgo de fallecer que las mujeres por TBC durante todo este período, pero destacó que este riesgo aumentó a lo largo del tiempo, siendo 2,97 veces mayor en los hombres en el 2002 y 4,1 veces mayor en los hombres el 2019.

Con respecto a la edad, entre el 2015-2019 el 90% de las muertes promedio se concentraron en los mayores de 40 años, donde el grupo de 80 años y más, concentró el 20% de las muertes promedio. Entre el 2002-2019 se observó un aumento exponencial según aumenta la edad. El grupo con la menor mortalidad corresponde al de 10-14 años, siendo de 0,004 defunciones por 100.000 habitantes, y el grupo que registró la mayor mortalidad es el de 80 años y más, con una mortalidad de 12,45 defunciones cada 100.000 habitantes.

Tabla 2. Tasa de mortalidad ajustada según rango etario.

Edad	Tasa de mortalidad ajustada
0-4	0,04
5-9	0,01
10-14	0,004
15-19	0,05
20-24	0,14
25-29	0,28
30-34	0,41
35-39	0,77
40-44	1,16
45-49	1,55
50-54	2,16
55-59	2,56
60-64	3,16
65-69	4,58
70-74	5,82
75-79	8,25
80 y más	12,45

DISCUSIÓN

Se analizaron los datos de los distintos grupos demográficos en las últimas décadas respecto a la enfermedad, las cuales otorgaron un panorama respecto a su comportamiento epidemiológico.

Según los datos internacionales, la TBC ha disminuido globalmente tanto en su incidencia como mortalidad. En Chile, se ha registrado una disminución de la tasa de egresos y mortalidad que sigue la tendencia a nivel mundial, sin embargo, la tasa de incidencia ha aumentado en los últimos años a partir del 2014, lo cual se podría explicar por un aumento de la población de adultos mayores y la inmigración de personas provenientes de países endémicos de TBC, que se correlaciona con el aumento en la proporción de casos de TBC que representan las personas extranjeras del total de casos del país¹⁻⁵. En el análisis de la distribución espacial en Chile, se observó una mayor mortalidad y mayores tasas de egresos en las regiones norte, particularmente Arica y Parinacota, y Tarapacá¹⁻⁵.

Se excluyó del análisis la disminución de la incidencia en el año 2020, la cual podría explicarse por la situación generada por la pandemia (COVID-19), año en que hubo una disminución tanto de la pesquisa de TBC como de los contactos interpersonales²⁻⁵.

Con respecto al sexo, existe una mayor tasa de egresos y mortalidad en hombres en los años analizados, lo que es concordante con los datos publicados a nivel nacional e internacional^{3,5}.

Sobre la edad, la población con mayor porcentaje de muertes fue el rango de pacientes con 80 años y más, con el 20% de las muertes promedio entre 2015-2019. Por otro lado, el 90% de las muertes por TBC se encuentran entre los mayores de 40 años. En la comparación entre la situación nacional con la internacional, existe una concordancia entre el informe de Tuberculosis 2021 de la División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE) y el informe de la OMS 2023, que indican un aumento de la tasa de incidencia y mortalidad a medida que aumenta la edad, siendo el grupo de mayor riesgo el de mayores de 70 años^{3,5}.

Pese a ser una enfermedad de baja incidencia y mortalidad en Chile, identificar las poblaciones de mayor riesgo permitirá al Servicio de Salud enfocar los esfuerzos en la prevención, tamizaje y tratamiento oportuno, para así reducir el número de hospitalizaciones y muertes por TBC.

CONCLUSIÓN

La TBC es una enfermedad con una baja tasa de hospitalizaciones y baja mortalidad, dado que el tratamiento se realiza principalmente de forma ambulatoria y sólo se hospitalizan ciertos casos. En Chile, la incidencia de tuberculosis ha tenido una tendencia al alza hasta el año 2019. Cabe destacar que el año 2020 se observó un descenso en la incidencia de TBC asociado a factores particulares derivados de la pandemia (COVID-19)^{3,5}.

A partir del trabajo de investigación se puede concluir que el sexo, la edad y la región son factores de riesgo para ser hospitalizado y fallecer por TBC en Chile.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a las Docentes de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo, Carla Castillo Laborde y a la Dra. Tania Alfaro Morgado, por la orientación entregada hacia el equipo durante la realización de esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2020 [citado el 28 de abril de 2022]. Jul;67(3):295-311. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825856/>
- Ministerio de Salud, Chile. Norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis [Internet]. Santiago: MINSAL; 2022 [citado el 28 de abril de 2022]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/07/2022.06.30_NORMA-TECNICA-TUBERCULOSIS-v4.pdf
- Global Tuberculosis Report 2023 [Internet]. WHO; 2023 [citado el 28 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
- Cardona P.J. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2017 Dic [citado el 28 de diciembre de 2023]; 36(1):38-46. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X17303099>
- Ministerio de Salud, Chile. Informe de situación epidemiológica y operacional del programa de control y eliminación de la tuberculosis 2021 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2021 [citado el 28 de abril de 2022]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/12/INFORME-TUBERCULOSIS-2021.pdf>
- Medina AC, Arancibia HF, Deza C, Vallejo VP, Nakouzi SI, Peña MC. Letalidad y sobrevida de pacientes con tuberculosis hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev. chil. enferm. respir.* [Internet]. 2016 Dic [citado el 24 de diciembre 2023];32(4):217-223. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482016000400002&lng=es.
- Narasimhan P, Wood J, Macintyre C R, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med* [Internet]. 2013 Feb. [citado el 28 de diciembre de 2023]. 2013(1)1-11. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/pm/2013/828939/>
- Teweldemedhin M, Asres N, Gebreyesus H, Asgedom S W. Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018 Dic. [citado el 29 de diciembre de 2023],18(1). Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3604-9>
- Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2015 Feb. [citado el 29 de diciembre de 2023].5(7),1-16. Disponible en: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/7/a017871.full.pdf>
- Machuca I, Vidal E, De la Torres-Cisneros J, Rivero-Roman. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2018 Jul. [citado el 29 de diciembre de 2023]. 36(6) 366-374. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X17303038>
- Alizadeh A M, Marjani M, Moniri A, Baghaei P, Jabbehdari S, Javanmard P, Tabarsi P. Tuberculosis in Solid Organ Transplantation. *Tanaffos* [Internet]. 2016. [citado el 29 de diciembre de 2023]. 15(3),124-127. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304954/#:~:text=The%20increasing%20use%20of%20immunosuppressive,drugs%20\(1%E2%80%93934\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304954/#:~:text=The%20increasing%20use%20of%20immunosuppressive,drugs%20(1%E2%80%93934))
- Hung C L, Su P L, Ou C Y. Prognostic effect of tuberculosis on patients with occupational lung diseases: A 13-year observational study in a nationwide cohort. *Medicine* [Internet]. 2016 Sep. [citado el 29 de diciembre de 2023]. 95(37). Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/09130/prognostic_effect_of_tuberculosis_on_patients_with.26.aspx
- Rossato D, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2018 Apr. [citado el 29 de diciembre de 2023]. 44(2),145-152. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791552/>
- Tibbetts K K, Ottoson R A, Tsukayama D T. Public Health Response to Tuberculosis Outbreak among Persons Experiencing Homelessness, Minneapolis, Minnesota, USA, 2017-2018. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar. [citado el 31 de diciembre de 2023]. 26(3), 420-426. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/3/19-0643_article
- Baussano I, Williams B G, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med* [Internet]. 2010 Dec. [citado el 31 de diciembre de 2023]. 7(12). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000381>