

Neuro Artículos

Determinación de predictores de mortalidad en pacientes con tuberculosis (TB)

Scoping review

Recibido: 18/12/2109

Aprobado: 6/03/2020

Autores

- ❖ Angie Juliette Barreto Sánchez - Médico especialista en epidemiología, residente de medicina interna Universidad Surcolombiana-USCO-. julieticabarreto@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0003-0002-9607>
- ❖ Javier Leonardo Mancini Castrillón - Médico especialista en epidemiología y médico general Universidad Surcolombiana-USCO-. jmancini_1808@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0002-4029-3675>
- ❖ Juan Diego Londoño Cabrera - Médico especialista en epidemiología y médico general Universidad Surcolombiana-USCO-. juandlondoncab@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6670-9352>
- ❖ Leonardo Vera Yara - Médico especialista en epidemiología y médico general Universidad Surcolombiana-USCO-. <https://orcid.org/0000-0001-5043-4235>
- ❖ Jhon Fredy Ortiz Caviedes - Médico general Universidad Surcolombiana –USCO- Residente medicina interna Universidad Nueva Granada JhonJhonns@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0003-0664-3130>
- ❖ María Paula Peña Ovalle- Médico general Universidad Juan N. Corpas. <https://orcid.org/0000-0002-4105-4916>
- ❖ Jorge Andrés Ramos Castañeda Ph.D. Doctorado en Salud Pública, Magister en Epidemiología Clínica-Universidad Surcolombiana-Centro de Investigaciones UNINAVARRA-CINA. Fundación Universitaria Navarra, Neiva, Colombia. jormos2806@gmail.com

Resumen

Antecedentes: La tuberculosis es un importante problema de salud pública, sin embargo, no hay investigaciones recientes que documenten factores de riesgo y la relación de estos con la mortalidad y la progresión a formas de tuberculosis resistente.

Objetivos: El presente estudio tiene como objetivos analizar la importancia de los factores de riesgo en la progresión hacia una tuberculosis resistente y determinar si estos mismos son predictores de mortalidad.

Metodología: Se emplearon estudios que determinaron factores predictores de mortalidad por TB (tuberculosis) resistente. Se consultaron las bases MEDLINE, CENTRAL, EBSCO, LILACS y EMBASE, se evaluaron 1152 artículos de los cuales seleccionamos 23 que cumplen con los criterios de selección.

Resultados: Se incluyeron 23 artículos en la revisión. 74% incluyeron pacientes con HIV. La mortalidad mostró heterogeneidad alta en los diferentes estudios revisados y frente a los factores predictores de mortalidad, que incluyen tipo de resistencia, características propias del individuo

(modificables y no modificables) y los factores determinados por la enfermedad.

Conclusión: Los predictores de mortalidad en adultos con tuberculosis resistente son los patrones de resistencia, la edad mayor, la coinfección con HIV, el compromiso extrapulmonar, historia de tratamiento previo de la enfermedad, bajo índice de masa corporal o desnutrición, alcoholismo, tabaquismo, cavitación documentada por TAC y comorbilidades.

Palabras clave: Tuberculosis, factores de riesgo y predictores de morbilidad.

Abstract

Background: *Tuberculosis is a major public health problem, however, there is no recent research documenting risk factors and their relationship with mortality and progression to forms of resistant tuberculosis.*

Objectives: *The objective of this study is to analyze the importance of risk factors in the progression towards resistant tuberculosis and determine whether they are predictors of mortality.*

Methodology: *Studies were used that determined predictors of mortality due to resistant TB (tuberculosis). The MEDLINE, CENTRAL, EBSCO, LILACS and EMBASE bases were consulted, 1152 articles were evaluated, of which 23 were selected that meet the selection criteria.*

Results: *23 articles were included in the review. 74% included patients with HIV. Mortality showed high heterogeneity in the different studies reviewed and against the predictive factors of mortality, which include the type of resistance, the individual's own characteristics (modifiable and non-modifiable) and the factors determined by the disease.*

Conclusion: *The predictors of mortality in adults with resistant tuberculosis are resistance patterns, older age, co-infection with HIV, extrapulmonary involvement, history of previous treatment of the disease, low body mass index or malnutrition, alcoholism, smoking, Cavitation documented by TAC and comorbidities.*

Keywords: *Tuberculosis, risk factors and predictors of morbidity.*

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que se genera por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, la cual se propaga por el aire y se transmite de una persona a otra al ser inhalada. Esta enfermedad puede ser mortal si no es tratada adecuadamente¹ o desarrollar patrones de resistencia a los antibióticos, lo cual la hace más difícil y costosa de tratar, convirtiéndose en un importante problema de salud pública². Los casos de resistencia se clasifican en categorías según las pruebas de susceptibilidad a medicamentos (DST) de aislados clínicos paraclínicos confirmados como se mencionan a continuación: monoresistencia, polidrogo-resistencia, multi-drogo resistencia (MDR), resistencia extensiva y resistencia a la rifampicina³.

Los últimos datos aportados por la OMS registran 10,4 millones de casos nuevos estimados de tuberculosis (TB) para el año 2016 en el mundo, de

los cuales al menos 490.000 corresponderían a casos de TB-MDR. En general la curación de la TB-MDR con los tratamientos actuales no es mayor al 60% a nivel mundial. En América Latina se estima que la incidencia en el año 2016 fue de 27 casos por 100.000 habitantes, siendo para Colombia superior a esta media con 32 casos por 100.000 habitantes³.

De otra parte, la prevalencia y la mortalidad por TB han sido subestimadas en muchos países de alta densidad poblacional⁴, las falencias en el reporte de casos conllevan a subregistro y por tanto, a deficiencias en el diagnóstico y manejo oportunos. La razón: las desigualdades en el alcance a los servicios de salud, la pobreza y las políticas de control insuficientes contribuyen sustancialmente a la propagación de cepas resistentes a los medicamentos^{5,6}.

De ahí que la baciloscopia continúa siendo el pilar diagnóstico en países en vía de desarrollo, ya que es un método fácil, económico y rápido. Existen pruebas moleculares y biomarcadores que permiten detectar la mutación en el genoma del microorganismo que genera resistencia a fármacos. Aunque son utilizadas en varias partes del mundo, sin embargo, en algunos casos su uso es escaso por sus altos costos⁷. Además, existen pruebas de susceptibilidad a medicamentos, lo cual permite tomar decisiones tempranas en el manejo evitando la multirresistencia⁸.

Por tal razón, la detección oportuna y el tratamiento farmacológico de acuerdo con los patrones de sensibilidad antibiótica son aspectos clave en el control de la enfermedad⁸. Existen factores que se han relacionado con mayor mortalidad por TB resistente tales como edad mayor de 60 años, coinfección con HIV, patrón de resistencia extensiva, uso previo de antibióticos de segunda línea y resistencia a un mayor número de antimicrobianos. La identificación de estos factores es indispensable para establecer estrategias dirigidas a reducir la mortalidad por TB, dado que es un indicador del impacto de las medidas de control de esta enfermedad. Así, el objetivo de esta revisión es identificar los predictores de mortalidad en pacientes adultos con tuberculosis resistente^{9,10}.

Objetivos

Esta revisión se llevó a cabo con el fin de buscar investigaciones previas relacionadas con tuberculosis y tuberculosis resistente y así identificar cuáles son sus factores de riesgo; aclarar la importancia de cada factor de riesgo en la progresión a una tuberculosis resistente y definir cuales se consideran predictores de mortalidad en tuberculosis resistente, y con dichos hallazgos, poder establecer la importancia de su detección temprana en la práctica clínica y el posterior manejo multidisciplinario, para disminuir la progresión a una tuberculosis con una alta repercusión clínica.

Metodología

Protocolo de revisión

Esta revisión fue elaborada utilizando los elementos de información que aporta PRISMA-ScR (PRISMA *extension for scoping reviews*). Se desarrolló de acuerdo con la guía publicada por EQUATOR (*Enhancing the quality and transparency of health research*) de 2010.

Estrategia de búsqueda y fuentes de información

La búsqueda fue realizada por dos investigadores el 01/09/2018, utilizando las bases de datos: MEDLINE, CENTRAL, EBSCO, LILACS y EMBASE. No se realizó restricción en la fecha de publicación, pero si en el idioma (inglés y español), y estudios realizados en humanos. En la indagación, se emplearon los siguientes términos: MeSH "Mortality" o "Hospital Mortality" y "Tuberculosis" o "Extensively Drug-Resistant Tuberculosis" o "Tuberculosis, Multidrug-Resistant" o "drug-resistant" o "rifampicin resistance".

Criterios de elegibilidad

Según el diseño se incluyeron estudios observacionales de tipo analítico: casos y controles, cohortes y corte transversal, además, revisiones sistemáticas. Se excluyeron editoriales, cartas al editor y comentarios; también los estudios con muestras menores de 10 pacientes y los realizados en población pediátrica. Con el objetivo de incluir todas las investigaciones relevantes, se revisaron las referencias de los estudios incluidos, de los cuales se recuperaron 4 artículos. Además, se realizó lo siguiente:

- ✓ Las diferencias en los artículos fueron resueltas mediante discusión y consenso. Si persistían las diferencias, fueron resueltas por un tercer, cuarto y quinto evaluador.
- ✓ Después de evaluados los registros por títulos y resúmenes, se revisaron los artículos para evaluar los criterios de elegibilidad.

Selección de estudios

La búsqueda en las bases de datos arrojó 1,152 registros. Se revisó el título y resumen de todos, de los cuales fueron excluidos 1067 y revisados en texto completo 85. En la búsqueda de referencias se incluyeron 4 estudios adicionales. Finalmente, 23 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el *Scoping Review*.

Autor (año)	Tipo de estudio Periodo	Población Letalidad	Resultados
Carole D. Mitnick (2013)	Perú Cohorte retrospectiva 1 febrero 1999 a 1 julio 2002	669 pacientes inscritos programa ambulatorio de tratamiento para TB – MDR. 20.8% (139 pacientes)	-Edad mayor HR: 1.02 (IC: 0.89-1.03) p 0.01, Indicadores de gravedad: Compromiso pulmonar bilateral, cavitación HR 2.15 (IC: 1.46-3.16) p< 0.01, IMC menor de 18.5 (mujeres) menor de 20 (hombres) o desnutrición; HR: 4.29 (IC: 2.89-6.36) p< 0.01, Anemia: mujeres: Hto < de 30% o hb <de 10, hombres: Hto < 36% o hb < 12; HR: 2.24 (IC: 1.53-3.27) p < 0.01, Taquicardia; HR: 3.21 (IC: 2,29-4.49) p< 0.01, Dificultad respiratoria (disnea; fr > 26/min); HR: 4.7 (IC: 2.54-8.72) p<0.01, TB extrapulmonar; HR: 2.82 (IC: 1.84-4.33) p< 0.01 o Número de fármacos resistentes; HR: 1.17 (IC: 1.06-1.28) p< 0.01 -Comorbilidades: Al menos una comorbilidad (enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hepatitis o cirrosis, eilepsia/convulsiones, insuficiencia renal, trastorno psiquiátrico, tabaquismo, alcoholismo o consumo de otra sustancia) HR 1.99 (IC: 1.41-2.81) p <0.01, HIV HR 1.99 (IC: 1.29-7.74) p 0.01, Análisis multivariado: Género femenino; HR: 1.45 (IC: 1.02-2.07), Taquicardia; HR: 2.19 (IC: 1.5-3.19), TB extrapulmonar; HR: 1.68 (IC: 1.05-2.68), Al menos una comorbilidad; HR: 1.71 (IC: 1.21-2.43), HIV; HR: 2.72 (IC: 1.03-7.24).
Shama D. Ahuja (2012)	Estudios de 23 países de la OMS 3 revisiones.	9.153 pacientes con TB MDR 15% (1.392 pacientes)	-Edad mayor, HIV, Enfermedad difusa -Tratamiento previo de primera y segunda línea *No reportan datos de significancia estadística
Doh Hyung Kim1 (2010)	Korea Cohorte Enero 2000 a diciembre 2002	1.407 pacientes con MDR-TB 10.2% (144 pacientes: 20 con TB-XDR re, 32 con TB pre-XDRo, 13 con TB pre-XDRs y 79 con otros tipos de TB-MDR)	-TB-XDR re HR 3.15 (2.06-4.83) P < 0.001 -TB- XDR re (definición revisada, TB-MDR con resistencia a ofloxacina y al menos a un agente inyectable - kanamicina, capreomicina o enviomicina-) -TB- XDR or (definición original, TB-MDR resistente a tres de las seis clases principales de medicamentos de segunda línea) - TB- XDR (or-re): TB –XDR excluyendo TB –XDR re - TB pre-XDR: TB –MDR resistente a ofloxacina (TB- pre XDRo) o al menos a un agente inyectable (TB-XDR pre).
K. Chung Delgado (2013)	Perú -Cohorte retrospectiva Ene 2000-dic 2012	201 pacientes con TB MDR (46 pacientes)	La pérdida de peso durante los primeros seis meses de tratamiento para TB MDR es un factor predictor de mortalidad (p < 0.001)
Karthickey Duraisam (2014) y	India - Cohorte Ene 2009- jun 2010	179 pacientes con TB multidrogoresistente 16.8% (30 pacientes)	Resultados pobres por consumo de alcohol durante el tratamiento (adjusted HR, 4.3; 95% CI, 1.1–17.6); asociación no independiente con mortalidad (HR, 0.9; 95% CI, 0.2–3.1.
Doo Soo Jeon1 (2011)	Korea Cohorte 2004	202 pacientes con TB MDR en tres hospitales de referencia de TB en Korea 4.5 % (9 pacientes) durante el tratamiento; 31.4% (54 pacientes) a los 3 o 4 años de finalizado el tratamiento.	Tratamiento previo con fármacos de segunda línea Tratamiento previo con anibióticos de primera línea (P =0.003) TB XDR(P = 0.002). * Predictores de mortalidad por todas las causas: Edad (HRa, 1,04; IC del 95%, 1,01-1,07; P = 0,006), TB XDR (aHR, 13.42; IC 95%, 2.98-60.53; P = 0.001) Historia de tratamiento con TB-MDR (HRa, 2.21, IC 95%, 1.03-4.72, P = 0.042), Resistencia a la protionamida (aHR, 3.10; IC del 95%, 1.05-9.11; P =0.040).
Regina Gayoso (2018)	Brasil - Cohorte no concurrente 2005-2012	3.802 pacientes con TB MDR del sistema de Vigilancia de Brasil 12.6% (479 pacientes)	Edad> 60 años (HR = 1.6), Patrón de resistencia XDR (HR = 1.74), Tratamiento post- fracaso (HR = 1.72), Resistencia a estreptomycin (HR = 1.24), Resistencia al etambutol (HR = 1.30), Abuso de drogas (HR = 1.64) SIDA (HR = 1.46).

James C. Johnston (2009)	Canadá - Revisión sistemática a diciembre 2008	36 artículos que representan 31 programas de TB de 21 países 11%	Resistencia a fluoroquinolona 0.45 [0.22-0.91] Patrón de resistencia XDR 0.57 [0.41-0.80]
Haylea A. Hannah (2015)	Estados Unidos Corte transversal 2009 - 2013	175 pacientes con TB según el CDC del 2009 al 2013 3817 (7.3%); 1404 (37%) por TB y 2413 (63%) otras.	La TB MDR es un factor predictor de mortalidad específica por TB (vs not; aOR ¼ 3.42; 95% CI, 1.95-5.99)
Ekaterina V Kurbatova (2012)	Estonia, Latvia, Philippines, Russia, and Peru, Cohorte retrospectiva 2000 – 2004	Pacientes con TB-MDR tratados con medicamentos de segunda línea en proyectos DOTS-plus en Estonia, Letonia, Filipinas, Rusia y Perú, 2000-2004. (n= 1768) 11% (200 pacientes)	Edad > 45 años (RR = 1.90 (IC 95% 1.29-2.80)), Infección por VIH (RR = 4.22 (2.65-6.72)), Enfermedad extrapulmonar (RR = 1.54 (1.04-2.26)), IMC <18.5 (RR = 2.71 (1.91-3.85)), Uso previo de fluoroquinolonas (RR = 1.91 (1.31-2.78)) Resistencia a cualquier tioamida (RR = 1.59 (1.14-2.22)), Frotis positivo inicial (RR = 2.22 () 1.60-3.10), Sin conversión de cultivos al tercer mes de tratamiento (RR = 1.69 (1.19-2.41))
Petros Isaakidis (2011)	India - prospectivo, observacional, May 2007 a 2011	58 pacientes con coinfección TB multidrogoresistente/ VIH 22% (13 pacientes)	Se observaron menores tasas de mortalidad en nuestra cohorte de pacientes coinfectados; sin embargo la alta tasa de morbilidad registrada puede enmascarar la mortalidad no reportada
Keertan Dheda (2010)	Sur Africa Cohorte retrospectiva Agosto 2002 a febrero 2008	199 pacientes con XDR (Tuberculosis Extremadamente Resistente) El número de muertes en pacientes con o sin infección por VIH no fue muy diferente: 34 (41%) de 82 versus 28 (30%) de 92 (p = 0 . 13)	Larga duración de TB farmacorresistente y susceptible a fármacos antes de iniciar el tratamiento para TB XDR; retrasos en el inicio de tal tratamiento Desnutrición, Coexposiciones como fumar, alcoholismo y uso de drogas ilícitas, Diferentes cepas de micobacterium tuberculosis. Falta de tratamiento con moxifloxacina
V Bartu (2010)	República Checa Cohorte retrospectiva Enero 2001 a 30 junio 2009	50 pacientes con MDR-TB // 33 pacientes nacieron en la República Checa (grupo A) y 17 eran inmigrantes en la República Checa (grupo B). 18% (9 del grupo A)	Nueve pacientes murieron, todos hombres nacidos en República Checa. Edad mayor (P = 0.05) Tabaquismo, Comorbilidad: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, n = 6), enfermedad cardiovascular (n = 3), diabetes mellitus (n = 3) o hepatopatía (n = 4). Resistencia a más medicamentos antituberculosos (aunque la diferencia en la resistencia no alcanzó significación estadística en este estudio [P = 0.0669])
Jia-Yih Feng (2011)	China - Cohorte prospectiva /observacional Ene 2007 a jun 2009	992 pacientes NR	Las proporciones de pacientes con VIH fueron comparables entre sobrevivientes y no sobrevivientes, y no hubo diferencias en las tasas de resistencia a los medicamentos antituberculosos de primera línea. Monorresistencia, especialmente TB MDR, se ha asociado ampliamente a mortalidad en otros estudios, sin embargo esta asociación entre la resistencia a medicamentos y la mortalidad fueron insignificantes en nuestro reporte.
S. Low (2009)	Singapore Cohorte retrospectiva 2000 a 2006	7433 pacientes 11.9% (884); 203 (2.7% por TB y 681 por otras causas)	Resistencia al menos a la INH y al RMP A pesar del hecho de que hubo muy pocos casos de resistencia a múltiples fármacos (es decir, al menos INH y RMP), se encontró que esto estaba fuertemente asociado con muertes por TB, Resistencia al menos a Isoniacida y Rifampicina --Crude HR 55.06 IC 95% 13.65–222.07 p <0.0005

Emily Lubart (2007)	Israel - Cohorte prosp/observac. 2000 a 2004	461 pacientes con TB pulmonar 2.3% (11 pacientes)	La resistencia a múltiples fármacos es un factor de pronóstico negativo que conduce a la mortalidad a largo plazo. En pacientes hospitalizados, este factor puede ser menos relevante.
Weerawat Manosuthi (2006)	Thailandia Cohorte retrospectiva Enero 2000 a diciembre 2004	1003 pacientes con coinfección VIH/TB NR	MDR-TB (HR = 2.0 CI 95% = 1.04-3.78, P = 0.038). Normalmente, MDR-TB confiere un alto riesgo de mortalidad para pacientes seropositivos y seronegativos. Nuestros resultados indican que los pacientes infectados por el VIH que estaban infectados con MDR- M tuberculosis tenían 2 veces más probabilidades de morir en comparación con aquellos que estaban infectados con M. tuberculosis no MDR La tuberculosis causada por MDR-bacilos en pacientes infectados por VIH se asocia con una enfermedad ampliamente diseminada, una respuesta deficiente del tratamiento con una incapacidad para erradicar el organismo y una mortalidad sustancial.
Vaira Leimane (2005)	Latvia Cohorte retrospectiva 2000	204 pacientes que iniciaron manejo para TB MDR en el año 2000 7% (14/204)	Manejo previo para MDRTB (HR 5.7, 95% CI 1.9–16.6, p= 0.002) Uso de 5 fármacos o menos fármacos durante 3 meses o más (HR 3.2, 95% CI 1.1–9.6, p=0.04) Resistencia a ofloxacina (HR 2.6, 95% CI 1.2–5.4, p = 0.01) IMC menor de 18.5 al inicio de tratamiento (HR 2.3, 95% CI 1.1–4.9, p = 0.03)
M. Lourdes García (2000)	México Cohorte Mazo de 1995 – julio 1999	326 pacientes con bk de esputo positivo 5% (16/326)	Tasa de DR: 24.2%, Tasa de MDR: 7.7%; TB MDR predictor de mortalidad (RR 2.5, 95% CI 1.02-6.16, P: 0.04)
M.Flament -Saillour (1999)	Francia - Casos y controles 1994	51 pacientes con TB MDR (casos) y 51 pacientes no MDR (controles) 46.3% (19/51)	Coinfección con VIH (HR= 41) Tratamiento con menos de 2 fármacos activos (HR=9.9) Conocimiento de estado de MDR en el momento del diagnóstico (HR=3.3)
F. Franzetti (1999)	Italia- Cohorte 1988 – 1996	324 pacientes infectados por VIH y TB confirmada (26%) 84/324 pacientes	TB extrapulmonar (HR = 2,1; IC del 95%,1,13-3,92)
M.m Park (1996)	USA Cohorte 1983-1993	173 pacientes con TB-MDR 55% (95 pacientes de 173)	HIV - Terapia inapropiada TB extrapulmonar OR 1.8 (IC: 1.5-2.2) < 0.0001
Franio L. Kritski, (1997)	Brasil Cohorte 1986-1990	206- pero 34 se retiraron total 172 resistentes, seronegativos 13% (22/172 pacientes)	TB-MDR (p <0.0001), Cavitación (p < 0.001), Resistencia a dos o más fármacos (p = 0. 0002), Suspender tratamiento (p <0.01), Tratamiento irregular (p <0.001)

Scoping Review

NR: No reporta

TB MDR: Tuberculosis Multidrogoresistente

TB XDR: Tuberculosis extremadamente resistente

VIH: Virus de inmunodeficiencia Humana

IMC: Índice de Masa Corporal

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Extracción de datos y síntesis de información

La información de los artículos fue extraída por los cinco revisores, utilizando un formato establecido que contenía las siguientes variables: título, autor principal, país, año de publicación, año del estudio, tipo de estudio,

tamaño y población estudiada, coinfección o no por VIH, letalidad, resultados y limitaciones identificadas. Con lo anterior, se realizó análisis cualitativo de cada uno de los artículos, teniendo en cuenta las características de los estudios, la población, la tasa de letalidad y los factores asociados con mortalidad.

Análisis cuantitativo y proceso de datos gráficos

Los estudios que reportaron mortalidad ya fuera cruda o ajustada por tuberculosis (n=19) fueron incluidos en el estudio. Se excluyeron los que no reportaron este indicador y aquellos con datos de fuentes secundarias. La letalidad agrupada por tuberculosis resistente fue estimada utilizando un modelo de efectos aleatorios y se presenta con sus intervalos de confianza con un 95%. La heterogeneidad fue evaluada usando el estadístico I^2 . Los resultados se presentan con un forest plot. Se realizó análisis por subgrupos teniendo en cuenta coinfección por HIV y el tipo de resistencia. Para el análisis del *scoping review* se utilizó el programa R estudio 3,4.

Resultados

Características de los estudios

Se incluyeron 23 artículos. Los estudios incluidos fueron publicados entre 1996 – 2018. Todos los estudios fueron publicados en inglés.

Diseño metodológico

Respecto al diseño metodológico el 87% corresponde a estudios de cohorte, el 13% restante a casos y controles, corte transversal, revisión sistemática y metaanálisis.

Distribución geográfica y características de la población

Donde más se ha investigado sobre TB resistente ha sido en Asia ^{8, 11, 12, 13, 14} (n=8), seguido de Europa ^{15, 16, 17} y América ^{18, 19, 20} (n=12) y por último, África ⁴ (n=1) y en dos estudios hubo participación de programas de Tb de 21 y 23 países. De igual manera, El 74% de los estudios (n=17) incluyó pacientes con coinfección por Tuberculosis resistente/VIH. 60.82% fueron realizados específicamente para tuberculosis con perfil de resistencia MDR.

Letalidad

La letalidad reportada por los estudios oscila entre 2.3 y 55%, geográficamente siendo mayor en los estudios realizados en EEUU¹⁸ (55%), Francia¹⁶ (46.3%), Suráfrica⁴ (41%). De los 19 estudios incluidos en el *scoping review* se obtuvo una tasa de letalidad agrupada de 0.15 (0.12; 0.19 IC95%), con una heterogeneidad alta, I^2 del 98% ($p < 0.01$).

Letalidad por subgrupos

La heterogeneidad no se redujo al agrupar por tipos de resistencia (MDR y otros tipos de resistencia) y no fue evaluable para el patrón XDR. Según la inclusión de pacientes coinfectados con HIV en los estudios, no se encontraron diferencias significativas respecto a la tasa de letalidad.

Predictores de mortalidad en TB resistente

Los factores predictores de mortalidad por TB resistente que con más frecuencia fueron reportados en los estudios revisados son: patrón de resistencia MDR, edad mayor a 45 años, coinfección-HIV, XDR, TB extra pulmonar, resistencia a un número mayor de fármacos, tratamiento previo con fármacos de segunda línea, IMC menor a 18, alcoholismo, tabaquismo, abuso de drogas, enfermedad cavitaria, desnutrición, enfermedad concomitante, historia de tratamiento previo para MDR (Tabla 2).

Tabla 2. Predictores de mortalidad en pacientes con TB (n=23).

Predictor de Mortalidad	%	(n)
Patrón de resistencia MDR	43.4%	(10)
Edad mayor a 45 años	30.4%	(7)
Coinfección VIH	30.4%	(7)
XDR	21.7%	(5)
TB extra pulmonar	17.3%	(4)
Resistencia a un número mayor de fármacos	17.3%	(4)
Tratamiento previo con fármacos de segunda línea	13.0%	(3)
IMC menor a 18	13.0%	(3)
Alcoholismo	13.0%	(3)
Tabaquismo	13.0%	(3)
Enfermedad cavitaria	8.6%	(2)
Desnutrición	8.6%	(2)
Enfermedad concomitante	8.6%	(2)
Historia de tratamiento previo para MDR	8.6%	(2)

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Otros factores menos descritos fueron compromiso pulmonar bilateral, anemia, taquicardia, dificultad respiratoria; sexo femenino, enfermedad diseminada, pérdida de peso durante los primeros 6 meses de tratamiento; inicio de tratamiento después de fracaso, resistencia a estreptomycin, resistencia a etambutol, resistencia a fluoroquinolonas; uso previo de fluoroquinolonas, frotis inicial positivo, no conversión de cultivo al tercer mes de tratamiento; diferentes cepas de TB, falta de tratamiento con moxifloxacin, uso de 5 fármacos o menos durante tres meses o más; resistencia a la ofloxacina, tratamiento de menos de dos fármacos activos, conocimiento de estado de MDR en el momento del diagnóstico, terapia inapropiada, suspender el tratamiento y tratamiento irregular^{9,20-26}

Predictores de mortalidad según perfil de resistencia

El 69.5 %²⁷⁻³⁰ de los estudios revisados fueron realizados en población con TB-MDR, evidenciándose que los principales predictores de mortalidad asociados son: edad mayor a 45 años reportándose un mayor riesgo (RR =

1.90 (IC 95% 1.29-2.80)) igual que coinfección por VIH^{22,24} con (RR = 4.22 (IC 95% 2.65-6.72) en el estudio realizado por Ekaterina V Kurbatova año 2012¹⁰.

TB extrapulmonar^{21,29} con un HR (2.82 (IC: 1.84-4.33) p< 0.01), IMC <18.5^{13,27,31} con un HR de 4.29 (IC: 2.89-6.36) p< 0.01 en un estudio realizado en Perú año 2013³². XDR alcanzando un HR, (13.42; IC 95%, 2.98-60.53; P = 0.001) en un estudio publicado en Corea año 2010⁹.

Solamente un estudio fue realizado exclusivamente en población con TB XDR (199 pacientes)³³ relacionando como predictores de mortalidad falta de tratamiento con moxifloxacino, larga duración de TB farmacorresistente, susceptibilidad a fármacos antes de iniciar el tratamiento, retrasos en el inicio de tal tratamiento, desnutrición, coexposiciones como fumar, alcoholismo y uso de drogas ilícitas, diferentes cepas de Mycobacterium tuberculosis.

Los demás estudios^{2,17-19,26,29} de la revisión fueron realizados en poblaciones sin un perfil de resistencia específico por ejemplo resistencia a más de un fármaco, resistencia a más de 5 fármacos. En estos reportan como predictores de mortalidad: resistencia a múltiples fármacos²¹, monoresistencia² y el que se encontró con más frecuencia fue con TB MDR^{18-20,26,29} en un estudio elaborado en Singapur año 2009, con un HR crudo (55.06 IC 95% 13.65–222.07 p <0.0005)¹⁹. En el estudio de Kritski²⁵ también reportan cavitación, resistencia a dos o más fármacos, y falta de adherencia al tratamiento.

Coinfección VIH

El 82%^{2,11-33} de los estudios analizados fueron realizados en poblaciones en las que se incluyeron pacientes coinfectados con VIH, sin embargo, no discriminan factores predictores de mortalidad específicamente para este tipo de pacientes.

Discusión

En la presente revisión, el factor más frecuente como predictor de mortalidad por TB resistente fue presentar algún patrón de farmacorresistencia, siendo mayormente reportado el perfil MDR^{15-19,21,24,25}. En lo que respecta a las características propias del individuo y no modificables, el factor que más se relaciona con mortalidad es la edad mayor de 45 años^{10,19}, así como tener alguna comorbilidad, dentro de las cuales la coinfección con VIH destaca mayor relevancia^{10,16,31,33}; y de las modificables el IMC menor a 18 o desnutrición^{10,32,33}. Otro grupo de factores que explican una mayor mortalidad son aquellos inherentes a la enfermedad, tales como TB extrapulmonar, cavitación, compromiso pulmonar bilateral y TB diseminada^{10,16,32}. No menos importante es el consumo de sustancias (alcoholismo, tabaquismo y abuso de drogas)^{32,33}.

La TB farmacoresistente es consecuencia de un manejo médico insuficiente secundario a la utilización de regímenes farmacológicos incompletos o inadecuados, falta de adherencia al tratamiento y problemas logísticos relacionados con la carencia de laboratorios confiables para la realización de pruebas de susceptibilidad a medicamentos. Otros determinantes de la selección de cepas resistentes son el antecedente de tratamiento previo, los factores de virulencia del bacilo tuberculoso y los propios del huésped²⁶.

La edad como predictor de mortalidad en pacientes con Tb resistente se convierte en un riesgo creciente, lo cual fue observado en un estudio realizado en Reino unido año 2002 reportándose por cada aumento de 10 años en la edad, el riesgo de mortalidad se duplica en aquellos pacientes con TB MDR (índice de riesgo de 2,08 (IC del 95%: 1,27 a 3,42)²⁷. Lo anterior, genera particular preocupación teniendo en cuenta que, el envejecimiento poblacional y la mayor longevidad, establecen una realidad cada vez más innegable en el mundo, en América Latina y concretamente en Colombia.

Los pacientes inmunocomprometidos con MDRTB tienen un tiempo de supervivencia promedio más corto, teniendo hasta nueve veces más probabilidades de morir que aquellos inmunocompetentes²⁷. En la revisión, el HIV no fue evaluado en todos los estudios, y otros aportan poca información sobre la presencia de esta comorbilidad por factores que incluyen el diagnóstico tardío o mortalidad antes del diagnóstico; sin embargo, la posibilidad de MDRTB siempre debe considerarse, independientemente del estado del VIH²⁸.

La aparición de TB farmacoresistente es un problema de salud pública de gran importancia en todo el mundo dado que su propia existencia refleja las limitaciones en el control de esta enfermedad, por tanto, el diagnóstico y tratamiento oportunos son fundamentales para interrumpir la transmisión de la misma. Lo anterior, plantea la necesidad de mejoras en la atención primaria para la búsqueda activa de casos en la infraestructura de laboratorios, para la obtención rápida de cultivos y pruebas de susceptibilidad antibiótica, el acompañamiento a los pacientes y la supervisión del tratamiento para garantizar su finalización; el acceso a medicamentos de segunda línea que tienen un costo más elevado, el manejo adecuado de la población con HIV, la implementación de medidas de control para evitar la transmisión en centros hospitalarios y el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia para la generación de información sobre resistencia²⁹.

Una de las fortalezas de esta revisión está determinada por el hecho de que la letalidad sea una variable con impacto directo en la atención sanitaria y que no exista error de clasificación. Aunque existe un estudio recientemente publicado sobre los predictores de mortalidad en pacientes con TB-MDR en

Brasil²⁰, nuestra revisión recoge información de otros países a través del tiempo y la búsqueda se realizó hasta septiembre del 2018.

El *scoping review* presentó heterogeneidad alta, resultado que puede ser explicado por diferencias en el seguimiento de los pacientes y la presencia de otros factores de riesgos para la mortalidad, tales como comorbilidades. En el análisis por subgrupos la heterogeneidad no fue evaluable para aquellos con TB XDR, lo cual sugiere que se requieren más estudios en esta población específicamente.

Conclusiones

Se concluye que los predictores de mortalidad en adultos con tuberculosis resistente son los distintos patrones de resistencia, la edad mayor, la coinfección con HIV, el compromiso extrapulmonar, la historia de tratamiento previo, un bajo índice de masa corporal o desnutrición, alcoholismo, tabaquismo, cavitación y la presencia de comorbilidades. Estos hallazgos indican que los pacientes con estas características deben ser identificados de manera temprana con el fin brindarles atención especial en busca de disminuir la letalidad por TB e interrumpir la transmisión de esta enfermedad. Además, es necesario la implementación de políticas de salud pública para la prevención y manejo de variables modificables, y la creación de estrategias encaminadas a la utilización responsable de antibióticos.

Es necesario el diseño de estudios posteriores cuyas variables de exposición estén estandarizadas y en las que se evalúen aspectos que pueden contribuir a la letalidad por TB resistente, tales como características del manejo farmacológico, efectos adversos a medicamentos, condiciones propias de los centros de tratamiento y datos específicos sobre pacientes coinfectados con HIV, lo cual facilitaría la aplicación de los resultados a una población más amplia.

Limitaciones

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión fueron de tipo cohorte, pudiendo tener como fuentes de error el diseño y aplicación del instrumento, los participantes (sesgo de memoria) y falta de seguimiento para detectar mortalidad como desenlace. También, es posible que hayan introducido sesgo de selección y es importante mencionar que la mortalidad reportada no siempre fue específica por TB resistente, si no por todas las causas.

Consideramos que la posibilidad de haber perdido artículos que no estén indexados en las bases de datos consultadas, de grupos de trabajo o de sociedades científicas no publicados en revistas y la dificultad de localizar literatura gris, así como la restricción de la búsqueda a idioma a inglés y español, son limitaciones importantes de esta revisión.

Financiamiento: Este trabajo no tuvo financiamiento externo, los aportes fueron hechos estrictamente por los autores.

Conflicto de intereses: los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos: A nuestro tutor Jorge Ramos, por su motivación y colaboración en cada etapa de la revisión.



Referencias

- 1. Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC).** Enfermedad de tuberculosis (TB): Síntomas y factores de riesgo. [Fecha de consulta: 1 de enero de 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/3eipZ10>
- 2. Feng JY, Su WJ, Chiu YC, Huang SF, Lin YY, Huang RM, et al.** Initial presentations predict mortality in pulmonary tuberculosis patients - a prospective observational study. *PLoS One.* 2011; 6(9): e23715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023715>
- 3. World Health Organization (WHO).** Global Tuberculosis Report 2018. [Fecha de consulta 25 de enero de 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/2Vt2wRY>
- 4. Adamu AL, Gadanya MA, Abubakar IS, Jibo AM, Bell MM, Gajida AU, et al.** High mortality among tuberculosis patients on treatment in Nigeria: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):170 <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2249-4>
- 5. Gunther G.** Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges. *Clin med (Lond).* 2014;14:279-85. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-3-279>
- 6. Bei C, Fu M, Zhang Y, Xie H, Yin K, Liu Y, et al.** Mortality and associated factors of patients with extensive drug-resistant tuberculosis: an emerging public health crisis in China. *BMC Inf Dis.* 2018;18:261. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3169-7>
- 7. Georghiou SB, Seifert M, Catanzaro DG, Garfein RS, Rodwell TC.** Increased Tuberculosis Patient Mortality Associated with Mycobacterium tuberculosis Mutations Conferring Resistance to Second-Line Antituberculous Drugs. *J Clin Microbiol.* 2017; 55:1928-37. <https://doi.org/10.1128/JCM.00152-17>
- 8. Maitra A, Kamil TK, Shaik M, Danquah CA, Chrzastek A, Bhakta S.** Early diagnosis and effective treatment regimens are the keys to tackle antimicrobial resistance in tuberculosis (TB): A report from Euroscicon's international TB Summit 2016. *Virulence.* 2017;8:1005-24. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1256536>
- 9. Jeon DS, Shin DO, Park SK, Seo JE, Seo HS, Cho YS, et al.** Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. *J Korean Med Sci.* 2011;26: 33-41.

<https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.1.33>

10. Kurbatova EV, Taylor A, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012; 92: 397–403. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.06.003>

11. Duraisamy K, Mrithyunjayan S, Ghosh S, Achuthan S, Balakrishnan S, Subramoniapillai J, et al. Does Alcohol consumption during multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome?. A population-based study in Kerala, India. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:712-8. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-447OC>

12. Isaakidis P, Cox HS, Varghese B, Montaldo C, Silva E, Mansoor H, et al. Ambulatory multi-drug resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a slum setting in Mumbai, India. *PLoS One*. 2011;6: e28066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028066>

13. 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;13:328-34.

14. Lubart E, Lidgi M, Leibovitz A, Rabinovitz C, Segal R. Mortality of patients hospitalized for active tuberculosis in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2007;9:870-3.

15. Bartu V, Kopecka E, Havelkova M. Factors associated with multidrug-resistant tuberculosis: comparison of patients born inside and outside of the Czech Republic. *J Int Med Res*. 2010; 38: 1156-63. <https://doi.org/10.1177/147323001003800345>

16. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160: 587-93. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9901012>

17. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;365:318-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17786-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17786-1)

18. Hannah HA, Miramontes R, Gandhi NR. Sociodemographic and Clinical Risk Factors Associated With Tuberculosis Mortality in the United States, 2009-2013. *Public Health Rep*. 2017;132:366-75. <https://doi.org/10.1177/0033354917698117>

19. Garcia-Garcia ML, Jimenez-Corona ME, Ponce-de-Leon A, Jimenez-Corona A, Palacios-Martinez M, Balandrano-Campos S, et al. Mycobacterium tuberculosis drug resistance in a suburban community in southern Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4:168-70.

20. Gayoso R, Dalcolmo M, Braga JU, Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers,

- 2005 to 2012. *Braz J Infect Dis.* 2018;22:305-10. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.07.002>
- 21. Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN.** Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993. Prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:317-24. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542137>
- 22. Franzetti F, Gori A, Lemoli E, Meraviglia P, Mainini F, Quirino T, et al.** Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 1999;29:553-60. <https://doi.org/10.1086/598633>
- 23. Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Bernabe-Ortiz A.** Weight variation over time and its relevance among multidrug-resistant tuberculosis patients. *Int J Infect Dis.* 2014;23:20-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.01.001>
- 24. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S.** Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:42-6. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000230521.86964.86>
- 25. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, et al.** Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest.* 1997;111:1162-7. <https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1162>
- 26. Sharma SK, Mohan A.** Multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:354-76.
- 27. Drobniowski F, Eltringham I, Graham C, Magee JG, Smith EG, Watt B.** A national study of clinical and laboratory factors affecting the survival of patients with multiple drug resistant tuberculosis in the UK. *Thorax.* 2002;57:810-6. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.9.810>
- 28. Breathnach AS, de Ruiter A, Holdsworth GM, Batema NT, O'Sullivan DG, Rees PJ, et al.** An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a London teaching hospital. *J Hosp Infect.* 1998;39:111-7.
- 29. Raviglione MC, Smith IM.** XDR tuberculosis--implications for global public health. *N Engl J Med.* 2007;356:656-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMp068273>
- 30. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM.** Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2009;4:e6914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006914>
- 31. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona J, et al.** Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient

outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9: e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>

32. Mitnick CD, Franke MF, Rich ML, Alcantara FA, Appleton SC, Atwodd SS, *et al.* Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis decrease all-cause mortality. PLoS One. 2013;8: e58664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058664>

33. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Zarir, *et al.* Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. Lancet Respir Med. 2014;2:321-38. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70031-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70031-1)