

Relación entre haber tenido tuberculosis y desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión sistemática y meta análisis

Association between having had tuberculosis and developing chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis / Relação entre haver tido tuberculose e desenvolver doença pulmonar obstrutiva crónica. Revisão sistemática e meta análise

Fecha de recibido:

23 de noviembre de 2014

Fecha de aprobación:

5 de mayo de 2015

Rubén Darío Manrique Hernández¹, Hellen Lucía Castañeda Palacio²

RESUMEN

Objetivo: establecer si existe, o no, alguna relación entre haber tenido tuberculosis pulmonar (TB) y el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con el fin de plantear recomendaciones basadas en la evidencia para la práctica clínica.

Metodología: se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) de artículos con el propósito de realizar un meta análisis e identificar la posible relación entre haber tenido TB y el riesgo de desarrollar EPOC.

Resultados: se presentan los resultados de una revisión sistemática y un meta análisis dirigido a cuantificar la asociación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC. Se basó en estudios observacionales analíticos controlados, publicados e indexados por Medline, Embase, Lilacs, Cochrane y en las referencias de los artículos identificados. De los 2 110 artículos encontrados, finalmente se seleccionaron cuatro. Haber tenido TB tiene relación con el hecho de desarrollar EPOC. OR global 3.31 (IC 95% 1.88 – 5.84). El antecedente de haber tenido TB es un factor de riesgo independiente para EPOC. Las variables tipo de estudio y ocupación no fueron significativas en la meta regresión.

Conclusiones: se estableció que existe relación entre haber tenido tuberculosis y el hecho de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Palabras clave: enfermedades pulmonares obstructivas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; tuberculosis.

ABSTRACT

Objective: To determine whether or not there is an association between having had pulmonary tuberculosis (TB) and developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to suggest evidence-based recommendations for clinical practice.

Methodology: A systematic review (SR) of articles was done with the objective of conducting a meta-analysis to identify a possible association between having had TB and the risk of developing COPD.

Results: Results are shown from a systematic review and meta-analysis done in order to quantify the association between having had TB and developing COPD. It was based on observational, analytical studies published and indexed by Medline, Embase, Lilacs, Cochrane, and in the references of the specified articles. Of the 2 110 articles found, four

Forma de citar este artículo:

Manrique RD, Castañeda HL. Relación entre haber tenido tuberculosis y desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión sistemática y meta análisis. Med U.P.B. 2015;34(2): 115-125. <http://dx.doi.org/10.18566/medupb.v34n2.a04>

1. Doctorado en Epidemiología, magíster en Epidemiología, especialización en Epidemiología. Químico farmacéutico de la Universidad de Antioquia. Director de investigación e innovación Universidad CES. Medellín, Colombia.
2. Enfermera Universidad de Antioquia. Magíster en Epidemiología Universidad CES. Docente asociado Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Dirección de

correspondencia: Hellen Lucía Castañeda. Correo electrónico: hellen.castaneda@upb.edu.co

were selected. Having had TB is associated with developing COPD, global OR 3.31 (CI 95% 1.88 – 5.84). Having had TB is an independent risk factor for COPD. The variables type of study and occupation were not significant in meta-regression.

Conclusions: An association was determined between having had tuberculosis and developing chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: lung diseases, obstructive; pulmonary disease, chronic obstructive; tuberculosis.

RESUMO

Objetivo: estabelecer se existe, ou não, alguma relação entre haver tido tuberculose pulmonar (TB) e o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com o fim de plantear recomendações baseadas na evidência para a prática clínica.

Metodologia: se levou a cabo uma revisão sistemática (RS) de artigos com o propósito de realizar uma meta análise e identificar a possível relação entre haver tido TB e o risco de desenvolver DPOC.

Resultados: se apresentam os resultados de uma revisão sistemática e uma meta análise dirigido a quantificar a associação entre haver tido TB e desenvolver EPOC. Se baseou em estudos observacionais analíticos controlados, publicados e indexados por Medline, Embase, Lilacs, Cochrane e nas referências dos artigos identificados. Dos 2 110 artigos encontrados, finalmente se selecionaram quatro. Haver tido TB tem relação com o fato de desenvolver DPOC. OR global 3.31 (IC 95% 1.88 – 5.84). O antecedente de haver tido TB é um fator de risco independente para DPOC. As variáveis tipo de estudo e ocupação não foram significativas na meta regressão.

Conclusões: se estabeleceu que existe relação entre haver tido tuberculose e o fato de desenvolver doença pulmonar obstrutiva crônica.

Palavras chave: pneumopatias obstrutivas; doença pulmonar obstrutiva crônica; tuberculose.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está en aumento y, estimaciones recientes, sugieren que hay aproximadamente 23.6 millones de hombres y mujeres con EPOC en Estados Unidos y más de 52 millones de enfermos en todo el mundo. La Organización Mundial de Salud (OMS) señaló que en 2009 la EPOC se constituye como la quinta causa de muerte en el mundo y se espera que para las próximas décadas aumente significativamente su prevalencia. Además de la morbilidad y la discapacidad asociadas, la enfermedad se constituye en un grave problema socioeconómico¹.

Se conoce que la tuberculosis pulmonar (TB) es un serio problema de salud pública en la mayor parte de los países y desde 1986 se comienza a detectar el aumento en la presentación de casos de tuberculosis. La infección respiratoria continúa siendo la forma principal; la OMS estima que 2/3

de la población mundial (1 722 millones de personas) están infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* y que, anualmente, se presentan ocho millones de casos nuevos de TB activa; de éstos, tres millones fallecen como resultado de enfermedad. Varios sucesos epidemiológicos han ocurrido en las últimas décadas, entre ellos, la epidemia del SIDA, iniciada en los años 80. Dichos sucesos han contribuido a que la TB haya resurgido como problema sanitario de primera magnitud, tanto en los países desarrollados como los que están en desarrollo².

La EPOC y la TB son enfermedades pulmonares que pueden producir cambios anatómicos, estructuras y fisiológicos en el sistema respiratorio. En el caso de la TB, no solo cuando cursa la enfermedad sino cuando se ha producido la cura bacteriológica, se presentan secuelas que causan complicaciones potencialmente graves o la muerte, situación análoga a la EPOC por cuanto las alteraciones que produce son irreversibles y se deben, fundamentalmen-

te, a la hiperinsuflación pulmonar que deja en situación de desventaja a los músculos respiratorios, lo que produce fatiga muscular respiratoria, disnea, intolerancia al ejercicio e hipoventilación con aparición de insuficiencia respiratoria hipercápnica^{3,4,5}.

Ambas repercuten en una limitación del flujo aéreo y, además, comparten factores de riesgo como fumar, bajo estrato socioeconómico y comorbilidades, situaciones que contribuyen a convertirlas en enfermedades de interés en salud pública, para las cuales se deben proponer e implementar tratamientos e intervenciones oportunas en los ámbitos individual y social con base en la evidencia científica para disminuir y controlar ambas enfermedades a las cifras deseadas.

Recientemente ha habido avances e investigaciones que versan sobre el conocimiento y tratamiento de estas enfermedades, pero se requieren esfuerzos significativos para reducir la carga del sufrimiento y pérdidas económicas por causa de ambas enfermedades. Como se reafirmó en esta investigación, la TB es un factor importante en el desarrollo de la EPOC, lo que exige profundizar en esta asociación con el fin de realizar intervenciones, prevenir factores de riesgo que permitan disminuir la incidencia, prevalencia de la enfermedad y recomendar prácticas clínicas basadas en la evidencia científica.

METODOLOGÍA

La presente investigación es una revisión sistémica (RS) con el propósito de alcanzar un meta análisis (enfoque cuantitativo) que permita identificar la relación entre haber tenido TB y el riesgo de desarrollar EPOC.

Formulación de la pregunta

La pregunta surge inicialmente de analizar enfermedades que en la actualidad son de interés mundial en salud pública. También, porque se tiene afinidad, interés y experiencia en el tema. Finalmente, porque las intervenciones en el área tienen impacto en la práctica clínica.

Como la TB es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad, de distribución mundial, con guías de manejo, tratamiento establecido, es problemático que presente altas tasas estadísticas de morbilidad y mortalidad porque se había pensado como una enfermedad bastante superada. Pensar en su erradicación es contrario a lo que acontece actualmente. Por estas razones se deben unir esfuerzos internacionales, nacionales y locales para intervenir la situación de la enfermedad y pensar en su erradicación realmente.

Situación que no es ajena a la EPOC, que representa un problema mundial por cuanto causa aumentos sig-

nificativos en los índices de morbilidad intra y pos hospitalarios, a pesar de los múltiples avances en el campo científico, procedimientos quirúrgicos y nuevas estrategias de tratamiento. En ocasiones, retardamos diagnósticos, manejos o procedimientos quirúrgicos en pacientes con la enfermedad, lo que contribuye al empeoramiento de la situación actual de la EPOC.

Por lo antepuesto se formula la pregunta que se investigó: ¿Existe asociación entre haber tenido tuberculosis y la EPOC?

Localización y selección de los estudios

Palabras clave que se utilizarán: Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Pulmonary Disease, Chronic Obstructive), EPOC (COPD), Infecciones Respiratorias (Respiratory Tract Infections), Factores de Riesgo (Risk Factors), Riesgo Atribuible (Attributable Risk), Asociación (Association), Mortalidad (Mortality), Incidencia (epidemiology).

Se realizaron combinaciones entre las palabras clave.

En los artículos seleccionados a partir de la estrategia de búsqueda se revisarán las referencias bibliográficas.

Estrategia de búsqueda

("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh]) AND "Tuberculosis"[Mesh]

((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh]) AND "Tuberculosis"[Mesh]) AND risk[TI])

Se identificarán publicaciones a partir de las bases de datos electrónicas de Medline, librería Cochrane, Embase y Lilacs, sin restricciones por motivo del lenguaje.

Criterios de inclusión

Estudios sistémicos observacionales (cohorte, casos y controles y meta análisis) sin restricción de idioma ni de año, en los que los pacientes tenían las siguientes características: mayores de 15 años, sin antecedentes ni diagnóstico de EPOC (bronquitis crónica, enfisema y asma), con historia de TB pulmonar con cura bacteriológica, tratamiento completo e indiferente del número de episodios de la enfermedad. En caso de tener factores de riesgo para EPOC (tabaquismo, exposición ambiental, doméstica, laboral a humo o polvos), la variable ha sido ajustada o controlada, no estar recibiendo tratamiento con corticosteroides, no presentar enfermedades preexistentes ni secuelas diagnosticadas por tuberculosis.

Criterios de exclusión

Estudios sistemáticos que incluyeran a pacientes con tuberculosis pulmonar activa, multidrogorresistente o con otras comorbilidades como: VIH, la diabetes, la artritis o enfermedad renal (en estadios avanzados).

Evaluación de la calidad de los estudios

Cuando se construyó la base sistemática de datos en Exel, con los estudios hallados y seleccionados, se leyó el abstract o resumen del texto, con el propósito de verificar que se cumpliera con los criterios de inclusión establecidos para la investigación. En algunas de las investigaciones fue necesario realizar una lectura completa, puesto que en el abstract no se identificaba con claridad el cumplimiento de los criterios de inclusión. Si había alguna incertidumbre se verificaba su inclusión con el otro investigador (en caso de no haber acuerdo intervenía un tercer investigador). A los artículos que cumplían con los criterios se les hizo una lectura completa. La presente investigación prestó un detallado interés en la metodología para verificar los criterios de elegibilidad y valores estadísticos.

Luego, se evaluó la calidad estructural por medio de la aplicación de la declaración de la iniciativa de sistemas de puntuación Strobe⁶. Se realizó una lectura crítica de los artículos con la aplicación del Caspe, según metodología. A la vez, se hizo evaluación de sensibilidad, sesgo de selección y publicidad.

Proceso de extracción de los datos

Se hicieron tablas de resumen en Exel que contienen: nombre de los autores, año de publicación, título y conclusión de pertinencia. Se tuvo el acceso al PDF de todos los artículos. La extracción de los datos se efectuó entre los dos investigadores y la información estadística por medio del programa Stata y SPSS.

Análisis y presentación de resultados

Para realizar el análisis y presentación de resultados se emplearon tablas resumen de los artículos incluidos en el meta análisis con las siguientes características: país, nombre, autores, año, diseño metodológico y medida de asociación OR.

Los estudios descartados se describen con el proceso en el flujograma y se especifican las causas de exclusión. Además, se realizaron gráficos de fonnelplot, foresplot global e individual por diseño metodológico y meta regresión por las variables ocupación y tipo de estudio.

Para cuantificar los efectos se definió el riesgo relativo o el valor del Odds ratio (OR). Debido al número de

estudios y por ser una respuesta binaria, se determinó la prueba estadística índice de consistencia I-squared (I^2), para verificar la existencia de heterogeneidad y se reportó en el gráfico foresplot que brinda un panorama visual de los estudios incluidos, como el año de publicación, medida de asociación, índice de confianza, peso y medida estadística I^2 .

En cuanto a la heterogeneidad estadística, se garantizó homogeneidad de los estudios (se garantiza con preguntas “PICO”). Se decidió emplear el modelo matemático de efectos fijos aleatorios ya que se asume cuando todos los estudios dan el mismo efecto verdadero, como es nuestro caso, es decir, la variabilidad se debe a un efecto aleatorio.

Por la alta heterogeneidad, se realizó el gráfico de fonnel-plot para mostrar una representación gráfica que permitiera la inspección visual de la magnitud de la variabilidad entre estudios, con el objetivo central de descartar el sesgo de publicidad y las diferencias fundamentales entre los estudios. Así mismo, se realizó meta análisis por subgrupos según diseño metodológico y meta regresión por ocupación y tipo de estudio y se garantizó la sensibilidad.

Se obtuvo la medida de impacto potencial, riesgo atribuible que se estimó para la medida de asociación de $OR^{7,8}$, mediante la fórmula: $OR - 1 / OR$.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS y Stata.

Control de sesgos

Se controlaron los sesgos de publicación y selección.

RESULTADOS

Descripción de la selección de los artículos

Se identificaron, por la primera estrategia de búsqueda, 2 078 artículos y, por la segunda, 32 artículos, se revisaron por título y abstract y quedaron 190 artículos que mostraban relevancia con el tema, le daban respuesta a nuestra pregunta de investigación y, aparentemente, cumplían criterios de inclusión (Figura 1).

De los 190 artículos se descartaron 153 por metodología: 89 que eran descriptivos, 46 revisiones de literatura, 17 estudios de caso, y uno revisión sistemática. Es decir, fueron excluidos 153 porque no cumplían el criterio de inclusión: estudios sistematizados observacionales analíticos.

Para la revisión del texto completo por ambos investigadores quedaron 37 artículos, de los cuales ocho no daban respuesta a la pregunta de investigación y 24 no cumplían a cabalidad con los criterios de inclusión.

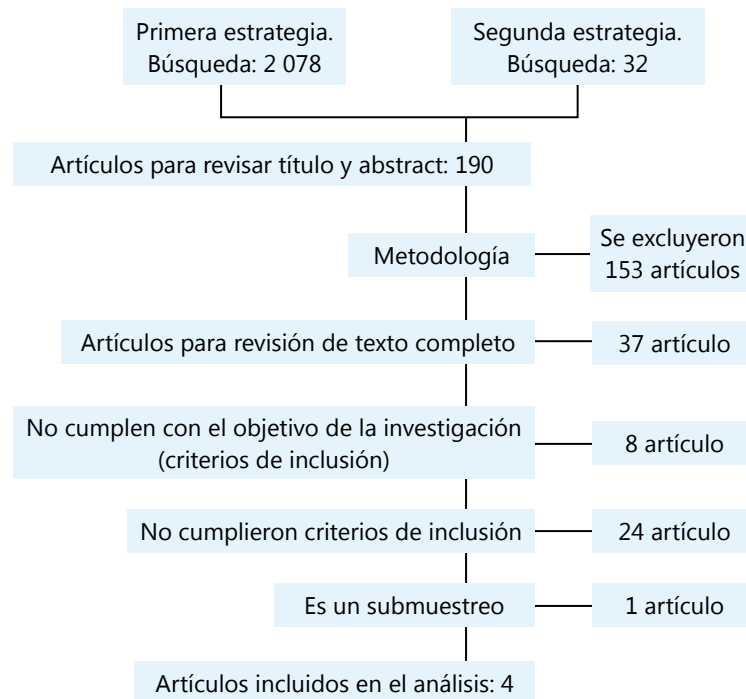


Figura 1. Flujograma.

Finalmente, quedaron cinco artículos: uno era un submuestreo de un artículo que ya se había incluido, lo que deja un total de cuatro artículos para los que se describe país, nombre, autores, año, diseño metodológico, tamaño de la muestra y medida de asociación OR (Tabla 1).

Por ser de una respuesta binaria, con incidencia desconocida y estudios observacionales analíticos que podían compartir una misma medida de asociación de disparidad, se estandarizó como medida de asociación el Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el meta análisis.

País	Nombre	Autores	Año	Diseño	N	OR
Corea	The risk of obstructive lung disease by previous Pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis.	Sei Won Lee, Young Sam Kim, Dong-Soom Kim, Yeon-Mok Oh, Sang-Do Lee	2011	Casos y controles	3 687	3.48
China	Prior TB, Smoking, and Airflow Obstruction A Cross-Sectional Anaysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study.	Kin-bong Hubert Lam, Chao Qiang Jiang, Rachel E, Jordan, Martin R. Miller.	2010	Cohorte	8 066	1.52
Sur Africa	Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment.	Eva Hnizdo, Tanusha Singh, Gavin Churchyard.	2012	Cohorte	25 849	2.82
Sur de Africa	Predictors of chronic bronchitis in South African Adults.	R. I. Ehrlich, N. White, R. Laubscher, K. Steyn, C. Lombard, D. Bradshaw.	2004	Casos y controles	13 832	8.47

Para dar más validez al resultado global del meta análisis es importante resaltar algunas características de los estudios seleccionados: se encuentran en un tiempo de publicación no mayor a 10 años, el más antiguo es de 2004 y el más reciente de 2012; las muestras son grandes, lo que da más precisión; el menor número fue 3 687 y el mayor de 25 849. Las pruebas diagnósticas para EPOC y TB empleadas en los estudios para la inclusión de los pacientes fueron las recomendadas por la GOLD, OMS, instituciones encargadas de las recomendaciones y guías de manejo para ambas patologías en el contexto mundial. Además, el tabaco es la más importante causa de EPOC y fue una de las variables por las que se ajustó en los artículos, lo que confirma la TB como factor de riesgo, independiente para el desarrollo de la EPOC.

El diseño metodológico fue de casos y controles y de cohorte, situación favorable porque ambas metodologías tuvieron, casualmente, la misma cantidad de estudios, el mismo peso metodológico, que se comprobó cuando se hizo el meta análisis por diseño metodológico (Figura 2). En el meta-análisis general se halló una medida global positiva al incluir todos los artículos.

Después de controlar el sesgo de publicidad e, incluso, de buscar en “literatura gris”, artículos que por sus resultados o metodología no habían sido publicados. Se encontró que todos los estudios tenían OR positivo, pero esta era una situación que se desconocía, por lo tanto, aumenta la magnitud y le da más poder de asociación a ambas enfermedades. Finalmente, todos los estudios concluyeron que existe relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC e integraron cuantitativamente el dato y cumplieron a cabalidad con los criterios de inclusión de la investigación.

Sobre el gráfico de foresplot se puede concluir que la medida de asociación de todos los artículos fue positiva (Figura 3). Los estudios incluidos tienen pesos proporcionalmente similares de: 24.64, 25.36, 25.81, 24.19, respectivamente, para un valor final del 100%, con lo que se puede inferir que ningún estudio tuvo más significancia o valor que otro, lo que hubiera podido influir en los resultados finales del OR global. Esto, por el contrario, dio más poder estadístico y fortaleció la sensibilidad.

El OR global fue de 3.31, estadísticamente significativo con un intervalo de confianza IC 95% 1.88 - 5.84, lo

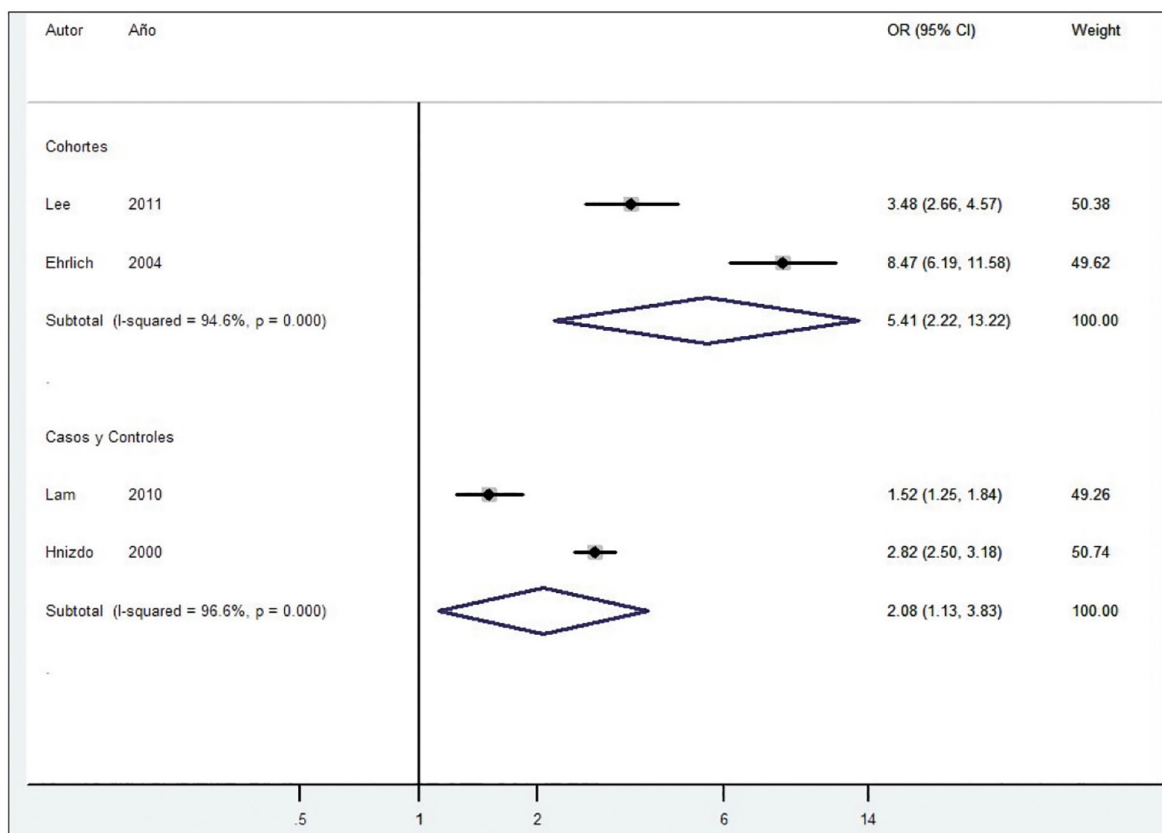


Figura 2. Foresplot por tipo de estudio.

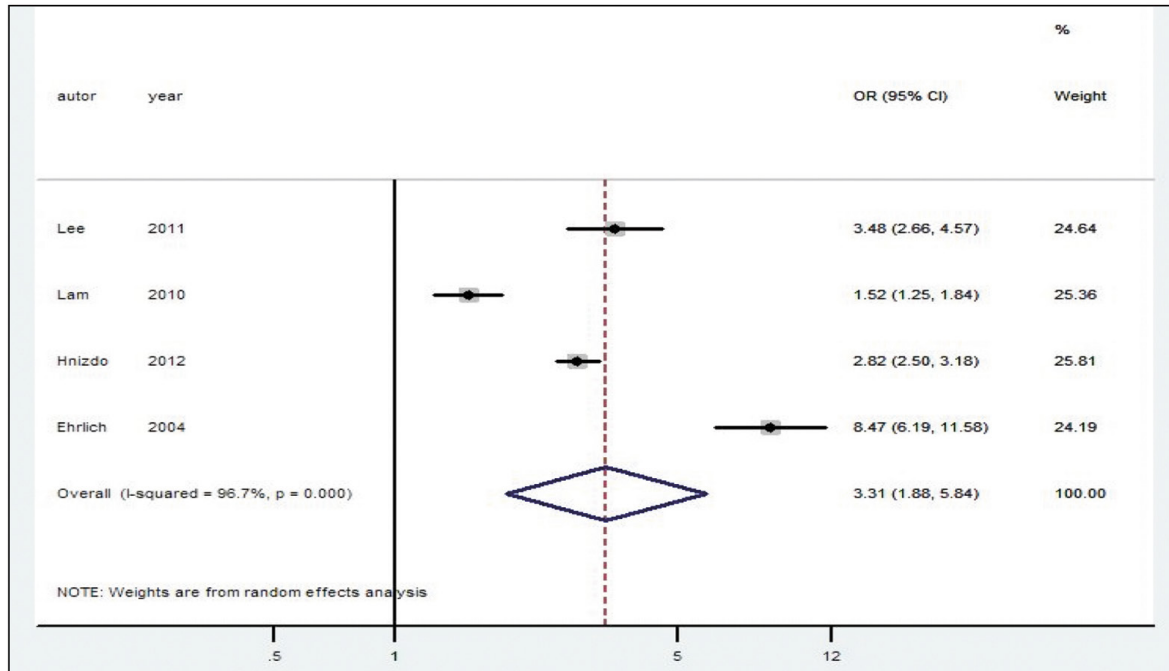


Figura 3. Foresplot.

que permitió confirmar que sí existe relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC.

En la Tabla 2 se presenta la meta regresión, según tipo de estudio y ocupación.

Se encontró una alta heterogeneidad, aunque se garantiza un grupo de estudios homogéneos, evaluación rigurosa de la calidad, control de sesgos, los estudios son estadísticamente significativos y se rechaza la hipótesis nula (Ho) de que no existe asociación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC.

Se empleó el modelo efectos aleatorios por la heterogeneidad estadística (que dio con amplios intervalos de confianza). Sin embargo, a pesar de esta situación, la conclusión global continúa siendo positiva. Además, se asumió una medida de asociación idónea (OR) para la ejecución del meta análisis que permitió combinar los resultados y obtener una medida de asociación global. Dicha variabilidad mayor que la esperada se explicaría por el azar o por las diferencias planteadas entre los estudios.

Se controló el sesgo de selección mediante una exhaustiva

búsqueda sin limitaciones, que incluyó resultados positivos o negativos. Por azar solo se encontraron resultados positivos o que establecieron la relación viceversa. También se controló el sesgo de publicidad y, aunque el número de estudios fue pequeño, se realizó el gráfico funnel plot (Figura 4), que representa la magnitud del efecto (OR) frente a la medida del tamaño como es el error estándar. Se obtuvieron puntos que se distribuyen simétricamente en torno a la estimación global del efecto, lo que es indicativo de ausencia del sesgo.

Riesgo atribuible proporcional: $OR-1/OR = 3.31-1/3.31 = 0.69$ (69%), el 69% de los casos de EPOC en pacientes con antecedentes de haber tenido TB, fueron por causa de la TB.

DISCUSIÓN

Esta investigación confirma la relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC, en estudios con alta calidad

Tabla 2. Meta regresión.

LogOR	Exp (b)	Error estandar	t	P> t	IC 95%
Ocupación	1.861442	1.619716	0.71	0.605	0.0000294 117893.5
Tipo-estudio	0.2800792	0.2130408	-1.67	0.343	0.0000178 4412.622

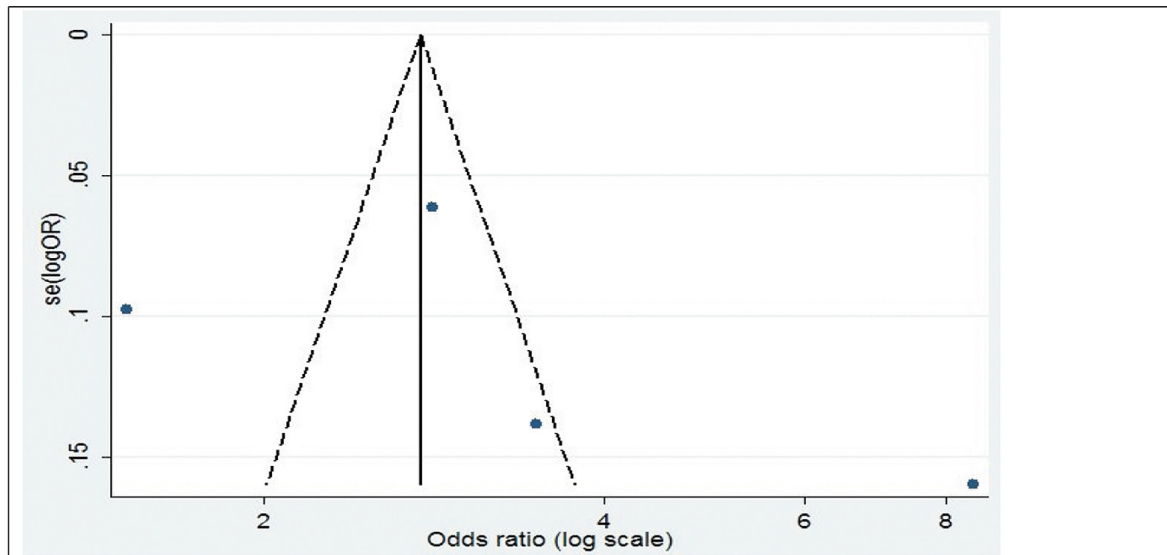


Figura 4. Funnel plot.

metodológica que generalizan los resultados, proporcionan más validez externa, potencia estadística y precisión en la estimación del efecto entre ambas enfermedades⁹.

Es escasa la bibliografía con poder estadístico que demuestra la asociación entre TB y EPOC. Hay autores que señalan que aún no está claro si la TB se debe agregar a la lista de factores de riesgo para EPOC o si la TB con obstrucción del flujo aéreo debe ser considerada como un fenotipo diferente dentro del espectro de EPOC o un trastorno relacionado¹⁰.

Además, se desconoce el número de pacientes con secuelas de TB y el número de profesionales para tratar estas complicaciones es muy limitado. Situación que ha despertado el interés de múltiples autores para investigar el tema, incluso algunos describen la EPOC como la secuela con mayor frecuencia encontrada en pacientes con secuelas de TB, y la intensidad generalmente varía de acuerdo con la extensión de la lesión¹¹.

La relación entre ambas se ha considerado desde aspectos en común como la alta carga global que generan, el tabaquismo y el uso de corticosteroides¹². Esto ha motivado a varios autores a realizar estudios para aclarar el efecto potencial del tabaquismo y descartarlo como factor de confusión en la relación entre haber tenido tuberculosis y desarrollar EPOC^{13,14}. Otros estudios se suman, incluso, si se trata de otros cofactores como el uso de corticosteroides¹⁵. Así mismo, un estudio demostró que la reducción del consumo de tabaco y los combustibles sólidos puede mermar sustancialmente las predicciones de la EPOC, la carga del cáncer de pulmón y contribuir al control eficaz de la tuberculosis¹⁶. Se corrobora al tabaco como factor de riesgo para la TB.

Posterior a las secuelas pulmonares producidas por haber tenido TB, como cambios en los lóbulos implicados, engrosamiento pleural, disminución de la capacidad vital forzada (FVC), alteración del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV (1)), FEV (1) / FVC, y, finalmente, cambios en la función pulmonar, se produce una disminución progresiva del flujo aéreo¹⁷. La obstrucción del flujo aéreo es la secuela final para desarrollar EPOC, que confirma la relación entre estas dos patologías.

Como se demostró en Corea, país en el que se evaluaron pacientes con destrucción del parénquima pulmonar debida a la TB y se encontró que la manifestación clínica más frecuente en estos pacientes fue la obstrucción del flujo aéreo¹⁸. En este mismo país se evaluaron los efectos de haber tenido TB en el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva y se concluyó que el antecedente de haber tenido TB es un factor de riesgo independiente para la enfermedad pulmonar obstructiva. Un estudio multicéntrico en América también confirmó la relación¹⁹ y, finalmente, en una investigación realizada en Lima, Perú, el patrón obstructivo sin reversibilidad a broncodilatadores fue la alteración espirométrica más frecuente encontrada en pacientes con secuela de tuberculosis pulmonar²⁰.

Otras secuelas de la TB son las bronquiectasias, que se producen en casi la totalidad de pacientes que padecen la enfermedad, situación que contribuye a la obstrucción del flujo aéreo. Aunque es un tema poco conocido dicha relación la confirman varios autores como Uribe *et al.*, quienes, en su investigación, confirman la relación entre bronquiectasias y limitación funcional en la TB curada²¹. Desde años atrás se tenía clara la relación, como lo publicó Salkin en 1950 en una revisión de literatura, de las bronquiectasias

como causantes de cambios anatómicos en la estructura pulmonar que agudizan los síntomas y la evolución de la TB, que contribuyen al desarrollo de secuelas más crónicas como la obstrucción del flujo aéreo²². De igual forma, la revista *Chest* publicó una revisión de literatura sobre las bronquiectasias en la infancia y la tuberculosis pulmonar de adultos. Allí se definen las bronquiectasias como la secuela más común de la TB crónica que, en general, afectan los lóbulos superiores como resultado de la compresión extrínseca y, a veces, la infiltración de los bronquios por ganglios linfáticos agrandados. Esta compresión conduce a la obstrucción de flujo aéreo, atelectasias e inducción de la dilatación pulmonar²³.

Lee *et al.*, en un estudio de casos y controles establecen la relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC en un país con alta carga de tuberculosis como Corea. Determinaron que el antecedente de TB es un factor de riesgo independiente para EPOC, con un OR ajustado por sexo, edad y antecedente de tabaquismo de 3.13 (IC 95% 1.86 – 5.29). Incluso si la lesión es mínima la TB es considerada una causa importante en los no fumadores²⁴.

Lam *et al.*, confirmaron en un estudio de cohorte en China que el antecedente de TB es factor de riesgo independiente para obstrucción del flujo aéreo, después de controlar por sexo, edad, y exposición a fumar, el antecedente de TB permaneció asociado con un mayor riesgo de desarrollar obstrucción del flujo aéreo con una OR =1.37 (IC 95% 1.13 – 1.67). Además, el ajuste por exposición al tabaquismo pasivo, al combustible de biomasa y al polvo no alteró la relación. Estos autores sugieren que esta situación, en parte, explica la mayor prevalencia de la EPOC en ese país¹².

Hnizdo *et al.*, en un estudio de cohorte en el sur de África concluyeron que la TB causa deterioro crónico de la función pulmonar que aumenta gradualmente con el número de episodios de TB²⁵. Finalmente, Ehrlich *et al.*, en un estudio de casos y controles evaluaron los factores predictores para la bronquitis crónica (incluidos en la EPOC) como: fumar, la tuberculosis, las exposiciones ocupacionales en los hombres y las mujeres en la exposición nacional de combustible. El predictor más fuerte fue la historia de la TB (hombres, OR 4.9, IC 95% 2.06 – 9.02 y mujeres, OR 6.6, IC 95% 3.7 – 11.9)¹³.

Otros autores han estudiado la relación entre TB y EPOC mediante estudios descriptivos. Evfim'evskii *et al.*, describieron los cambios en la mecánica respiratoria en el enfisema post-tuberculosis y se encontró reducción de la ventilación, cambios en las propiedades elásticas de los pulmones y anatómicos confirmados por rayos X de tórax²⁶. Sakuma *et al.*, describieron la desaturación de oxígeno durante el sueño en pacientes con secuelas de TB en comparación con pacientes con EPOC. Fue mucho mayor en los pacientes con secuelas de TB²⁷. Sovoleva

et al., en pacientes con bronquitis crónica (EPOC) encontraron una alta prevalencia de antecedentes de TB²⁸. Giancaspro *et al.*, evaluaron pacientes con antecedentes de TB y las secuelas más importantes fueron fibrotórax, fibrosis intersticial, bronquiectasias, y enfisema; secuelas que contribuyen a la obstrucción del flujo aéreo^{29,30,31}.

Diferentes autores han reportado estudios de caso que fortalecen la relación entre

el antecedente de haber tenido TB y desarrollar EPOC, algunos de estos son los de Snider *et al.*⁵, Moneger *et al.*³², y Prats *et al.*³³.

Es menester citar que en la literatura encontrada no había meta análisis sobre la asociación de haber tenido TB y desarrollar EPOC, por lo que se supone que este es el primero que se realiza, lo que implica gran trascendencia para la práctica clínica. Puede ser un apoyo a las guías de atención y a los protocolos de promoción en salud y prevención de la enfermedad, basados en la evidencia científica para control de la TB y la EPOC. La TB como enfermedad de interés en salud pública y la EPOC con una alta prevalencia y alta carga social.

Al comprobarse la relación se pone de manifiesto la necesidad de interponer y proponer intervenciones oportunas y satisfactorias para la situación.

Limitaciones

Las técnicas meta analíticas pueden presentar ciertas limitaciones propias de su metodología, que se conocían desde el inicio de la investigación y se intervinieron desde la planeación como son el control de sesgos y la amplia heterogeneidad.

Hay un gran número de investigaciones que muestran un efecto narrativo o síntesis de frecuencias de la relación, lo que dificulta la obtención de una medida de asociación.

Se puede caer en el error de pensar que los artículos incluidos en el meta análisis están sesgados porque todos muestran una evidencia significativa y pueden existir estudios o revisiones que muestran una relación contraria puramente cualitativa y pueden ser estudios primarios sin valor estadístico o estudios no publicados, pero se garantizó la selección y localización de los estudios sin ningún tipo de sesgo, con un alto nivel de calidad y las conclusiones finales no dependen de un solo estudio sino del análisis y cuantificación de los resultados obtenidos.

A pesar de sus limitaciones, el éxito del meta análisis y su aceptación por buenos especialistas, avala su utilidad para integrar resultados de los numerosos estudios sobre casi cualquier tema de interés. La información científica es amplia y variada, requiere de una integración mediante un método adecuado que garantice rigor metodológico como lo es el meta análisis.

En conclusión:

La TB, en términos de relación con la EPOC, presenta similitudes que favorecen la relación. El órgano blanco

(los pulmones), a pesar de las estrategias de gestión en salud, lleva una importante carga en términos de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El consumo de tabaco juega un papel preponderante como lo demuestran estudios que corroboran que el tabaquismo empeoró el panorama, tanto de la TB como de la EPOC. Posteriormente, el desarrollo de la obstrucción crónica del flujo aéreo como una secuela de TB y diagnóstico de EPOC.

Se estableció que existe relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC, se demostró que el antecedente de TB es un factor de riesgo independiente para desarrollar EPOC y se sugiere que las secuelas dejadas por la TB son un factor determinante para adquirir EPOC.

El riesgo atribuible proporcional en expuestos es de 69%, es decir, el 69% de los casos de EPOC en los pacientes con antecedentes de haber tenido tuberculosis se debe a la TB.

REFERENCIAS

1. Pesut D, Ciobanu L, Nagorni-Obradovic L. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory diseases-from goals to outcomes. *Pneumol Buchar Rom* 2008; 57(2):65-69.
2. Dreyse J, Lisboa C, Pinto C, Saldías F, Díaz O. Características clínicas y funcionales según género de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Chil Enfermedades Respir* 2008; 24(2):95-100.
3. Jung KH, Kim SJ, Shin C, Kim JH. The considerable, often neglected, impact of pulmonary tuberculosis on the prevalence of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4):431-431.
4. Farga V. Tuberculosis, lo que hay que saber. *Rev Chil Enfermedades Respir* 2008; 24(4):317-322.
5. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103(5):625-640.
6. Douglas G, Altman ME. Declaración de la iniciativa Strobe (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): Directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82(3): 251-259.
7. Lee C-H, Lee M-C, Shu C-C, Lim C-S, Wang J-Y, Lee L-N, *et al.* Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: A nationwide cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13(1):194.
8. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública México* 2000; 42(4):337-348.
9. Lectura crítica de revisiones sistemáticas y meta análisis [Internet]. Emagister. [citado 25 de septiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.emagister.com/como-realizar-lecturas-criticas-rs-ma-online-cursos-2934124.htm>
10. Lopez-Campos JL, Calero C. Infectious causes of chronic obstructive pulmonary disease: «TB or not TB, that is the question». Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Pdf/351792>
11. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, Miranda SS. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras Pneumol* 2006; 32(1):43-47.
12. Lam KH, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, *et al.* Prior TB, smoking, and airflow obstruction: A cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest* 2010; 137(3):593-600.
13. Ehrlich RI, White N, Norman R, Laubscher R, Steyn K, Lombard C, *et al.* Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3):369-376.
14. Alcaide J, Altet MN, Plans P, Parron I, Folguera L, Salto E, *et al.* Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: A casecontrol study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77(2):112-116.
15. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(7):886-891.
16. Lin H-H, Murray M, Cohen T, Colijn C, Ezzati M. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: A time-based, multiple risk factor, modelling study. *The Lancet* 2008; 372(9648):1473-1483.
17. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, *et al.* Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17(1):67-75.
18. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculosis destroyed lung. *Respir Med* 2003; 97(11):1237-1242.
19. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, *et al.* Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30(6):1180-1185.
20. Llanos-Tejada F. Alteraciones espirométricas en pacientes con secuela de tuberculosis pulmonar. *Rev Médica Hered* 2010; 21(2):77-83.
21. Uribe A, Molina G, Resurrección V, Figueroa M. Bronquiectasias y limitación funcional en la tuberculosis pulmonar curada. *Fac Med Lima* 2000; 61(4):309-314.

22. Salkin D. Tuberculosis as a cause of upper lobe bronchiectasis. *Calif Med.* 1950; 73(6):577.
23. Valledor T, Navarrete A. Bronchiectasis in childhood and adult pulmonary tuberculosis. *Chest* 1952; 22(1):46-54.
24. Lee SW, Kim YS, Kim D-S, Oh Y-M, Lee S-D. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2011; 26(2):268-273.
25. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000; 55(1):32-38.
26. Evfim'evskii VP, Sviridova SA, Bogorodskaja EM. [Changes in respiratory mechanics in post-tuberculosis emphysema and pneumosclerosis]. *Probl Tuberk* 1999; (5):22-24.
27. Sakuma T, Tatsumi K, Kimura H, Honda Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation in late sequelae of pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 1996; 35(7):534-539.
28. Soboleva LG, Korovina OV, Laskin GM. [Prevalence of post-tuberculous changes in the bronchopulmonary system in the patients with chronic bronchitis]. *Probl Tuberk* 1994;(6):12-13.
29. Giancaspro G, Soldini M, Reali A, Ogbonna N, Terrinoni R, Capici F, et al. [Iatrogenic sequelae of pulmonary tuberculosis]. *Clin Ter* 1999; 150(3):203-207.
30. Harada S, Harada Y, Kitahara Y, Takamoto M, Ishibashi T, Shinoda A. [Tuberculosis sequelae: clinical aspects]. *Kekkaku* 1990; 65(12):831-838.
31. Unteanu G, Pârvălescu P. [Post-tuberculosis syndromes in a pneumology unit]. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Pneumoftiziol* 1977; 26(4):211-216.
32. Moneger P, Oury M. [Evaluation of functional repercussions of pulmonary tuberculosis sequelae. Apropos of 112 cases]. *Poumon Coeur* 1976; 32(5):227-232.
33. Prats E, Escarrabill J, Farrero E, Oriol J, Manresa F. [Home mechanical ventilation as a treatment of the sequelae of tuberculosis surgery]. *An Med Interna* 1984. 1999; 16(1):35-37.