

## REVISIÓN SISTEMÁTICA

Recibido: 27 de marzo de 2018  
Aceptado: 27 de agosto de 2018  
Publicado: 7 de septiembre de 2018

## FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS RESISTENTE: METANÁLISIS DE ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Luis Felipe Higueta-Gutiérrez (1), Carlos Andrés Arango-Franco (2) y Jaiberth Antonio Cardona-Arias (1)

(1) Escuela de Microbiología. Universidad de Antioquia UdeA. Facultad de Medicina. Universidad Cooperativa de Colombia. Medellín. Colombia.

(2) Grupo de Inmunodeficiencias Primarias. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

### RESUMEN

**Fundamentos:** En la literatura científica mundial no se han metanalizado investigaciones analíticas en tuberculosis. El objetivo del estudio fue identificar factores de riesgo para la infección por tuberculosis con resistencia a medicamentos y meta-analizar la relación causal del uso previo de antibióticos.

**Métodos:** Revisión sistemática con metanálisis de estudios de casos y controles, en cinco bases de datos. Se aplicó un protocolo de búsqueda y selección *ex ante*, exhaustivo y reproducible; con criterios de inclusión, exclusión y evaluación de calidad metodológica. Se realizó síntesis cualitativa de los artículos y cuantitativa para los estudios que evaluaron el consumo previo de antibióticos. Se cumplió la guía PRISMA y se realizó metanálisis de efectos aleatorios para las razones de odds, con análisis de Galbraith, Funelt Plot, Forest plot y análisis de sensibilidad.

**Resultados:** Se incluyeron 36 artículos para la síntesis cualitativa y 16 en el metanálisis. Se encontró una amplia heterogeneidad en los factores de riesgo que incluyen características sociodemográficas como edad, sexo, escolaridad, ocupación y estar en prisión; clínicas como contacto con infectados, ausencia vacuna con BCG, hospitalización, comorbilidades crónicas, malnutrición, coinfección por VIH; y variables microbiológicas como infección por genotipo Beijing y adherencia terapéutica. En los estudios que evaluaron el consumo de antibióticos se estudiaron 1880 casos y 5291 controles, la mayoría con moderada o baja calidad metodológica, con una medida combinada que evidencia que la odds de desarrollar resistencia en quienes presentan consumo previo de antibióticos es 12 (IC95%= 6,0-23,7) veces la hallada para los no expuestos, en la meta-regresión la odds fue 16,6 (IC95%=4,1-67,8) para los estudios de calidad moderada y 5,0 (IC95%=2,9-8,7) para los de alta calidad metodológica.

**Conclusión:** En este metanálisis se evidenció la asociación causal fuerte entre el uso previo de antibióticos antituberculosos y la infección por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos.

**Palabras clave:** Mycobacterium tuberculosis, Antibióticos antituberculosos, Farmacorresistencia microbiana, Estudios de Casos y Controles, Metanálisis.

### ABSTRACT

#### Causal association of antibiotic use and resistant tuberculosis infection: Case-control meta-analysis

**Background:** In the world scientific literature, analytical research on tuberculosis has not been meta-analyzed. The objective of this study was to identify risk factors for tuberculosis infection with drug resistance and meta-analyze the causal relationship of prior antibiotic use.

**Methods:** Systematic review with meta-analysis of case-control studies, in five databases. An *ex ante*, exhaustive and reproducible protocol of search and selection was applied; with criteria of inclusion, exclusion and evaluation of methodological quality. Were performed a qualitative and quantitative synthesis of the articles that evaluated the previous consumption of antibiotics. The PRISMA guide applied and a meta-analysis of random effects was performed for the odds ratios, with analysis of Galbraith, Funelt Plot, Forest plot and sensitivity analysis.

**Results:** We included 36 articles for the qualitative synthesis and 16 in the meta-analysis. We found a wide heterogeneity in the risk factors that include sociodemographic characteristics such as age, sex, schooling, occupation and prison; Clinics as contact with infected, absence of BCG vaccine, hospitalization, chronic comorbidities, malnutrition, HIV coinfection; And microbiological variables such as infection by Beijing genotype and therapeutic adherence. In the studies that evaluated previous consumption of antibiotic, 1880 cases and 5291 controls were studied, most with moderate or low methodological quality, with a combined measure that shows that the odds of developing resistance in patients with previous antibiotic use are 12 (95% = 6.0-23.7) times found for the non-exposed, in the meta-regression the odds were 16.6 (95% CI = 4.1-67.8) for the moderate quality studies and 5.0 (95% CI = 2.9, 8.7) for those with high methodological quality.

**Conclusion:** this meta-analysis revealed a strong causal association between the prior use of anti-tuberculosis antibiotics and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, Antibiotics antitubercular, Drug resistance, Microbial, Case-Control Studies, Meta-Analysis.

#### Correspondencia:

Jaiberth Antonio Cardona Arias  
Calle 67 Número 53 – 108, Bloque 5, oficina 103  
Medellín, Colombia  
jaiberthcardona@gmail.com

Cita sugerida: Higueta-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. Rev Esp Salud Pública.2018;92:7 de septiembre e201809067.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo debido a que genera cerca de 10,4 millones de infecciones nuevas al año, se ubica dentro de las primeras diez causas de mortalidad y, entre las enfermedades infecciosas, fue la primera causa de muerte durante el año 2015, incluso por encima del VIH<sup>(1)</sup>. Teniendo en cuenta lo anterior, la Organización Mundial de la Salud ha diseñado diversas acciones dirigidas a controlar la enfermedad, entre ellas se destaca la estrategia “Fin a la Tuberculosis”, que busca reducir la incidencia en un 90% y el número de muertes en un 95% entre el año 2015 y el 2035, mejorando el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de la infección<sup>(2)</sup>.

Entre las principales amenazas para el cumplimiento de este objetivo destaca el surgimiento de bacterias resistentes a los fármacos. En este orden de ideas, en 2013 el número de nuevos casos se estimaba en 480.000<sup>(3)</sup>, 100.000 casos más para 2015<sup>(1)</sup> y una prevalencia de infección cercana al 5% con valores que alcanzan hasta el 35% en algunas regiones de India, China y Rusia<sup>(1,3)</sup>. A esto se suma la aparición de tuberculosis multirresistente (TB-MR), tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) y tuberculosis totalmente resistente a los medicamentos (TB-TR).

La TB-MR empezó a aparecer en la década de los noventa con la emergencia de brotes en Estados Unidos de bacterias con resistencia a isoniazida y rifampicina<sup>(4)</sup>; posteriormente en 2006 se publicaron los primeros informes sobre TB-XDR, que hace referencia a casos con resistencia isoniazida, rifampicina, alguna fluoroquinolona y alguno de los fármacos inyectables de segunda línea como amikacina, capreomicina o kanamicina<sup>(5)</sup> y recientemente, entre 2011 y 2012, aparecen reportes de TB-TR a los fármacos disponibles<sup>(6,7)</sup>.

Estudios previos han tratado de identificar los factores de riesgo para la infección por tuberculosis con resistencia a los medicamentos y entre ellos se sugieren el contacto previo

con un paciente infectado<sup>(8)</sup>, inmunosupresión<sup>(9)</sup>, permanencia en instituciones cerradas como hospitales o prisiones<sup>(10)</sup> y recibir un esquema de tratamiento previo inadecuado<sup>(11)</sup>; no obstante, la magnitud de la asociación entre los factores de riesgo y la resistencia a los antibióticos es muy variable entre los estudios; así por ejemplo, la razón de odds para el uso previo de antibióticos pueden variar entre 716,6<sup>(11)</sup> y 1,2<sup>(12)</sup>.

En este contexto han surgido las revisiones sistemáticas y los metanálisis como un esfuerzo por sintetizar y evaluar los resultados de múltiples estudios, reducir los sesgos de cada manuscrito individual, mejorar la validez externa e incrementar la potencia estadística de las publicaciones, para así mejorar el grado de evidencia de las recomendaciones<sup>(13)</sup>; lo que en suma, constituye un eje para la medicina y la salud pública basadas en la evidencia, o la toma de decisiones clínicas, de política pública, de asignación de recursos y de orientación de investigaciones subsiguientes, basadas en la mejor evidencia científica disponible.

En la literatura se identifican por lo menos tres revisiones sistemáticas y metanálisis en el tema específico de los factores de riesgo para infección por tuberculosis resistente a los fármacos, uno del año 2006 que sintetiza las investigaciones realizadas en Europa<sup>(14)</sup>, otro del 2012 que reúne las publicaciones de China Continental<sup>(15)</sup> y otro del 2013 que resume los estudios de África Subsahariana<sup>(16)</sup>. No obstante, son escasas las investigaciones recientes que reúnan los estudios en el ámbito mundial, analice la calidad metodológica de las publicaciones y cuantifiquen la magnitud de la asociación entre los factores de riesgo, particularmente el uso previo de los antibióticos, y el desarrollo de la resistencia. Teniendo en cuenta lo anterior, se diseñó este estudio con el objetivo identificar los factores de riesgo de la infección por tuberculosis con resistencia a medicamentos y meta-analizar la relación causal con el uso previo de antibióticos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio.** Revisión sistemática con metanálisis de estudios de casos y controles.

**Protocolo de búsqueda y selección de estudios.** Para la búsqueda y selección de los artículos se siguieron las etapas de identificación, tamización, elección e inclusión descritas en la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y las consideraciones metodológicas de las guías Cochrane.

– **Identificación:** Para garantizar la exhaustividad y la especificidad de la búsqueda se seleccionaron las palabras clave *tuberculosis*, *resistant* y *case control* en combinación con el operador booleano *AND*, estos términos se circunscribieron al título, el resumen y palabras claves de las publicaciones dependiendo de los filtros disponibles en las bases de datos. Las bases de datos seleccionadas como fuentes de información fueron Pubmed, Science direct, Ebsco, Lilacs, Scielo y algunos de los algoritmos de búsqueda fueron ((Tuberculosis[Title/Abstract]) AND Resistant[Title/Abstract]) AND case control[Title/Abstract], TITLE-ABSTRACTKEY(Tuberculosis AND resistant) and TITLE-ABSTRACTKEY(case control).

– **Criterios de selección:** En esta etapa se eliminaron los artículos duplicados exportando los resultados de la búsqueda de cada base de datos a una fuente común, para ello se utilizó el gestor de referencias Zotero. Una vez eliminados los duplicados se realizó la lectura de los resúmenes de los manuscritos y se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: i) que fuesen investigaciones realizadas en humanos, ii) que fuesen estudios de casos y controles, iii) que el objeto de estudio fuesen factores de riesgo para tuberculosis pulmonar resistente a los antibióticos, iv) que estuviesen publicadas en idioma inglés, español o portugués y v) que fuesen artículos originales. Posteriormente se realizó la lectura del texto completo de los manuscritos y se aplicaron los siguientes criterios de

exclusión: i) que el desenlace fuese diferente a resistencia (ej. falla terapéutica, recaída, sobrevida), ii) que la micobacteria no fuese de la especie tuberculosis, iii) que no reportasen la medida de asociación epidemiológica para los factores estudiados, iv) que el grupo de comparación no fuese infección por microorganismo sensible, v) que no presentase confirmación de la infección por cultivo ni historia clínica, vi) que no se tuviese acceso al texto completo y vii) que las investigaciones que reportaron los hallazgos de una misma población en dos publicaciones diferentes.

– **Revisión de los artículos:** Con los artículos incluidos se realizó una síntesis cualitativa de las variables año de publicación, país, duración del estudio, número de casos, número de controles, definición de caso, definición de control, factores de riesgo identificados y tiempo de exposición al factor de riesgo. Adicional a lo anterior se realizó la síntesis cuantitativa con las odds ratios crudas de los estudios que estudiaron el uso previo de antibióticos; se debe aclarar que esta fase de metanálisis no se realizó para otros factores de riesgo debido al bajo número de estudios que los incluyeron.

**Recolección de la información.** La búsqueda y selección de estudios se realizó por dos investigadores de forma independiente y las discrepancias se resolvieron por consenso o referencia a un tercero; la extracción de la información de los estudios incluidos se hizo en una base de datos en Microsoft Excel, la reproducibilidad de esta fase se corroboró con el cálculo del índice Kappa de 1,0 para variables cualitativas y coeficientes de correlación intraclass de 1,0 para las variables cuantitativas.

**Evaluación de la calidad metodológica.** Para esta fase se aplicaron los siguientes criterios: claridad del tema, si el estudio de casos y controles era el indicado para la pregunta de investigación, claridad y precisión en la definición de los casos y los controles, adecuada elección de los casos y los controles

(delimitación de la población de referencia, número y potencia estadística), representatividad de los casos y los controles (selección aleatoria), si se trabaja con casos incidentes, control del sesgo temporal (garantiza que exposición antecede al evento), marco temporal adecuado para el estudio, si la exposición es bien definida y medida (objetiva, válida o no sesgada), si se controlan potenciales factores de confusión en el diseño o en el análisis, precisión de los resultados, si el análisis es adecuado para el diseño, magnitud de la asociación, si los resultados están ajustados por potenciales confusores, si los resultados son coherentes con la evidencia disponible y aplicables a otros escenarios, variabilidad entre medida cruda y ajustada, y aplicación de al menos 5 (más del 50%) de los 9 criterios de causalidad de Bradford Hill<sup>(17,18)</sup>.

**Análisis de la información.** En la síntesis cualitativa se describieron las variables del estudio con frecuencias absolutas. En la síntesis cuantitativa se realizó un metanálisis de las odds ratio de uso previo de antibióticos utilizando el modelo de efectos aleatorios dada la heterogeneidad de los estudios individuales, esta se evaluó con la prueba Q de DerSimonian y Laird y con el gráfico de Galbraith. El sesgo de publicación se evaluó con el estadístico de Begg y el Funnel plot, se realizó análisis de sensibilidad con el gráfico de influencias y se realizaron los Forest plot como resultado final del metanálisis. Con base en la calidad metodológica de los estudios, se hizo meta-regresión, estimando la razón de odds combinada para el subgrupo de estudios de calidad moderada (que cumplieron entre 50-70% de los criterios) y una razón de odds para las investigaciones de alta calidad (cumplen más del 70% de los criterios).

Los análisis se realizaron en el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados de la Organización Panamericana de la Salud (Epidat) versión 3.1

## RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron 651 estudios de los cuales se tamizaron 405 por

medio de la lectura del resumen, de ellos sólo fueron elegibles 62, se incluyeron 36 artículos para la síntesis cualitativa y 16 en el metanálisis para el consumo previo de antibióticos (figura 1).

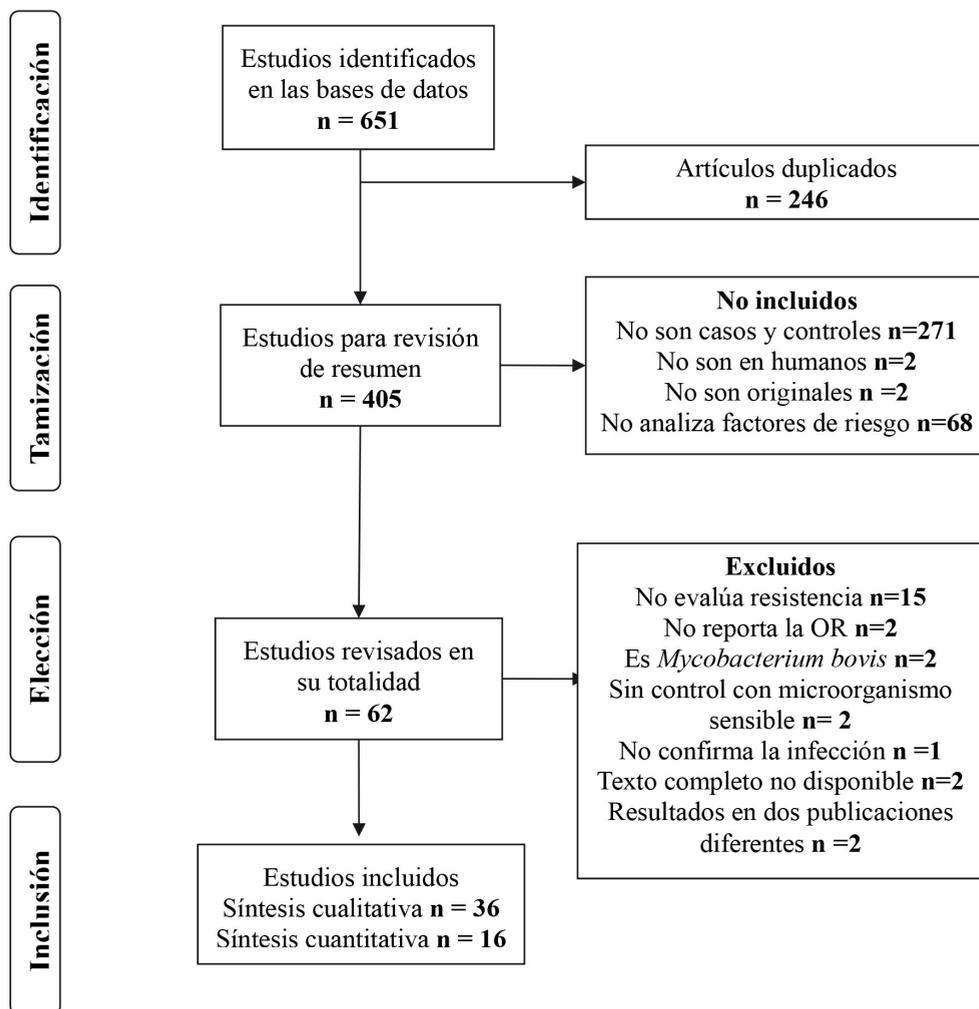
En los estudios incluidos en la síntesis cualitativa se encontró una amplia heterogeneidad en los factores de riesgo estudiados, así como en las medidas de asociación reportadas para características sociodemográficas como la edad, el sexo, el área de residencia, la escolaridad, el empleo o el estar en prisión y otras relacionadas con el tratamiento antituberculoso (tabla 1).

La distribución geográfica de los 36 artículos incluidos para la síntesis cualitativa y los 16 incluidos en el metanálisis fue heterogénea respecto a su procedencia, participando todos los continentes excepto Oceanía, sin embargo, la mayoría de estudios provenían de Asia (en especial de China con 6 estudios) y en el continente americano, estudios realizados en Estados Unidos, México, Perú y Brasil (figura 2).

En los estudios que evaluaron el consumo de antibióticos, el tiempo de exposición fue basado en el registro de uso de medicamentos anti-tuberculosos en la historia clínica, con excepción de dos estudios que sólo indicaron un consumo mayor a un mes<sup>(39,40,41,42,43,44,45)</sup>. En las definiciones de los casos todos indicaron la presencia de cultivo positivo para TB resistente, algunos precisaron que dicha resistencia fuese por lo menos a la combinación de rifampicina e isoniazida<sup>(11,20,21,24,25,26,33,39,40)</sup>, en el estudio de Clark se indica resistencia a rifampicina, isoniazida, ethambutol y estreptomycin<sup>(45)</sup>, y en los estudios de Nodieva además indican pacientes nuevos, con abandono o falla de tratamiento<sup>(46)</sup>. En la definición de los controles básicamente se indicaron cultivo positivo sensible a anti-TB o a los antibióticos que se hicieron explícitos en la definición del caso.

Todos los estudios fueron posteriores al 2003, la mayoría de América y Asia, con una duración que osciló entre 8 y 72 meses; en

**Figura 1**  
**Flujograma de selección de estudios**



total se estudiaron 1.880 casos y 5.291 controles (tabla 2).

Entre los 17 criterios aplicados para la evaluación de calidad metodológica, sólo uno cumplió los 16 ítems<sup>(12)</sup>, un estudio aplicó 15 criterios<sup>(45)</sup>, cuatro cumplieron entre el 70% y el 80%<sup>(24,35,36,39)</sup>, los demás cumplieron menos del 60% de los criterios; los criterios

observados en una menor frecuencia fueron los relacionados con la medición de la exposición (no especificaban el tiempo de exposición, la intensidad o lo hacían por autoreporte), el uso de casos incidentes, el control del sesgo temporal (garantizar que la exposición ocurrió antes que el evento) y estudiar una ventana de tiempo clínica y microbiológicamente significativa (figura 3).

**Tabla 1**  
**Factores de riesgo estudiados**

<b>Factor</b>	<b>Razón de odds (IC95%)</b>	<b>Referencia</b>
Edad 40-59 años	1,62 (1,0-2,5)	19
Edad 15-25 años	1,9 (1,4-8)	20
Edad 26-45 años	0,3 (0,16-0,74)	21
Adulto mayor	0,5 (0,26-0,96)	22
Mujeres	0,78 (0,3-1,8) / 1,41 (0,56-3,56)	23 / 24
Hombres	0,24 (0,06-1,01) / 4,9 (1,50-16,10)	25 / 26
Habitar zona urbana	0,49 (0,29-0,82) / 0,6 (0,36-0,97)	27 / 21
Solteros	0,97 (0,65-1,47) / 4,50 (0,97-13,30)	22 / 28
Educación primaria	0,87 (0,24-3,19) / 4,25 (1,43-12,63)	29 / 30
Desempleados	1,06 (0,69-1,63) / 6,03 (4,65-7,89)	22 / 31
Estar en prisión	0,13 (0,004-4,445) / 52,62 (24,12-109,1)	26 / 31
Viajeros frecuentes	2,48 (1,07-5,74)	32
Contactos con TB-MDR	0,4 (0,23-0,14) / 11,47 (5,47-24,07)	21 / 22
Contacto con pacientes con TB	0,247 (0,09-0,7) / 3,0 (0,25-35,79)	33 / 25
Ausencia BCG	1,57 (0,61-4,05) / 2,8 (1,1-6,8)	28 / 20
Hospitalización	0,18 (0,02-1,62) / 6,62 (3,36-13,04)	34 / 35
Comorbilidades crónicas	12 (1,56-92,27)	30
Diabetes	0,90 (0,53-1,52) / 3,74 (0,81-17,22)	36 / 12
Malnutrición	0,74 (0,33-1,62)	37
Cavidades pulmonares	5,32 (2,33-12,15)	38
Infecciones oportunistas	1,78 (1,28-3,55)	39
Coinfección por VIH	0,5 (0,3-0,9) / 11,5 (1,9-117)	40 / 41
Abuso de drogas	0,72 (0,19-2,66) / 1,9 (0,29-12,24)	29 / 34
Consumo de alcohol	0,6 (0,29-1,0) / 4,26 (0,70-25,65)	21 / 26
Historia de consumo de tabaco	0,72 (0,29-1,83) / 2,93 (1,98-4,36)	29 / 39
Tratamiento en el centro de salud	0,3 (0,19-0,59)	21
Tratamiento sin observación por el personal de salud	17,1 (7,4-39,3)	42
Pobre adherencia	4,8 (1,7-13,7)	43
Desarrollo de efectos adversos	1,55 (1,26-3,14) / 3,29 (1,78-6,06)	39 / 44
Falla terapéutica	1,06 (0,56-1,99) / 61,81 (8,34-458,1)	36 / 35

**Figura 2**  
**Figura 2. Mapa de distribución de los 36 estudios incluidos en el análisis cualitativo**



**Tabla 2**  
**Descripción y meta-análisis de los estudios que evaluaron consumo previo de antibióticos y TB resistente**

Autor	Año	País	Duración (meses)	n casos	n controles	OR	IC(95,0%)
Álvarez <sup>(17)</sup>	2004	México	12	13	80	28,3	5,6-143,2
Clark <sup>(45)</sup>	2005	Estados Unidos	48	64	409	7,6	4,0-14,4
de Souza <sup>(25)</sup>	2006	Brasil	40	12	36	38,5	4,3-344,9
Diande <sup>(33)</sup>	2009	Burkina Faso	18	56	304	43,6	19,9-95,5
Balaji <sup>(24)</sup>	2010	India	72	30	106	18,6	6,8-51,1
Andrews <sup>(35)</sup>	2010	Sudáfrica	19	123	116	7,9	4,3-14,7
Nodieva <sup>(46)</sup>	2010	Latvia	23	450	2249	42,6	16,7-108,7
Brewer <sup>(12)</sup>	2011	Perú	5	60	60	1,2	0,6-2,6
Ahmad <sup>(20)</sup>	2012	Pakistán	26	50	75	3,3	1,1-9,4
Ricks <sup>(40)</sup>	2012	Namibia	26	117	232	28,7	10,3-80,5
Rifat <sup>(11)</sup>	2014	Bangladesh	8	250	750	717	282-1820
El Mahalli <sup>(26)</sup>	2015	Arabia Saudí	60	80	101	1,5	0,5-4,7
Elmi <sup>(36)</sup>	2015	Malasia	52	105	209	4,1	2,4-6,7
Mulu <sup>(21)</sup>	2015	Etiopía	9	153	153	4,1	1,6-10,5
Zhang <sup>(39)</sup>	2016	China	18	287	291	3,8	2,7-5,4
Mohd <sup>(29)</sup>	2016	Malasia	12	30	120	8,9	3,7-21,7
<b>Efectos aleatorios</b>				1880	5291	<b>11,3</b>	<b>5,6-22,9</b>

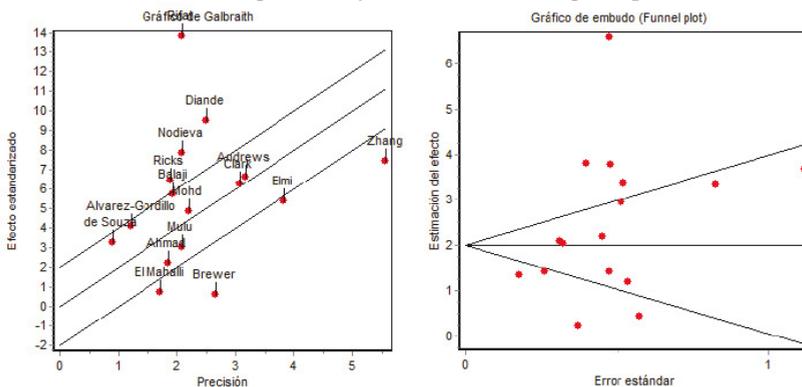
**Figura 3**  
**Evaluación de la calidad metodológica de los estudios**

<b>Delimitación del tema</b>	<b>% Cumplimiento</b>
Claridad del tema	100
Diseño de casos y controles es el indicado	100
Claridad en definición de casos y controles	100
<b>Consideraciones metodológicas</b>	
Elección adecuada de casos y controles	50
Representatividad de casos y controles	50
Incluye casos incidentes	13
Control del sesgo temporal	13
Marco temporal adecuado (>30días)	13
Claridad en definición y medición de la exposición	6
Control de potenciales factores de confusión	88
<b>Calidad de los resultados</b>	
Precisión de los resultados	31
Análisis adecuado para el diseño	88
Magnitud de la asociación cruda y ajustada	81
Resultados ajustados por potenciales confusores	94
Resultados coherentes con la evidencia y aplicables	88
Cambia la OR cruda y la ajustada	88
<b>Potencial causalidad</b>	
Aplica al menos 5/9 criterios de Bradford Hill	100

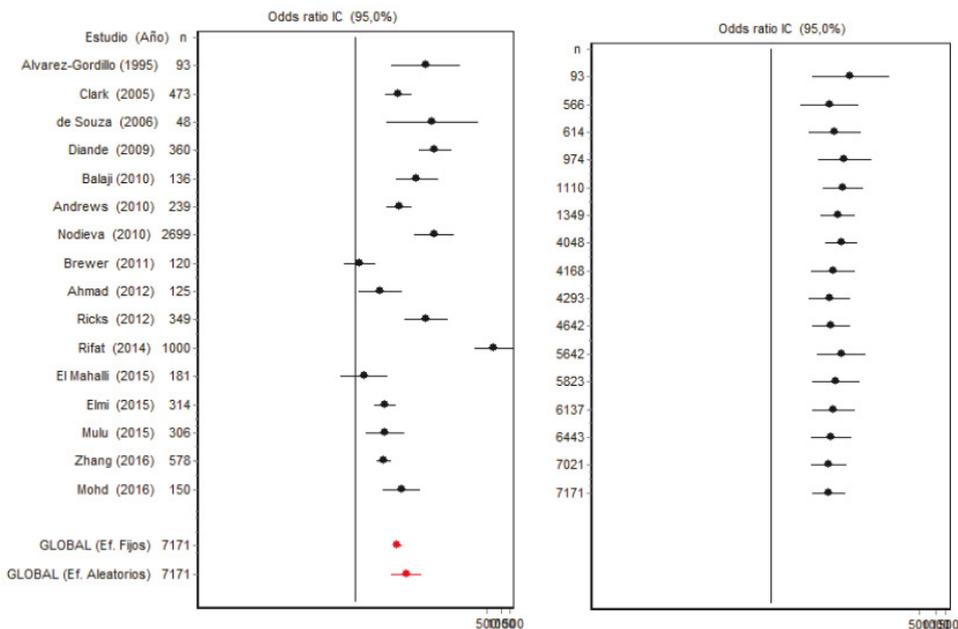
En los estudios individuales se halló heterogeneidad por lo cual se realizó un metanálisis de efectos aleatorios; además, no se halló sesgo de publicación (figura 4). En la medida combinada se concluyó que el consumo previo de antibióticos era un factor de riesgo con una medida de asociación fuerte debido a que la odds de desarrollar resistencia en los

expuestos a este factor era 11,3 (IC95=5,6-22,9) veces la hallada para los no expuestos (tabla 2), y ninguno de los estudios presentó afectación de esta conclusión en la medida que la omisión de cada uno de ellos en etapas sucesivas no cambió la dirección ni la magnitud de la razón de odds (figura 5). Al realizar meta-regresión con base en la calidad

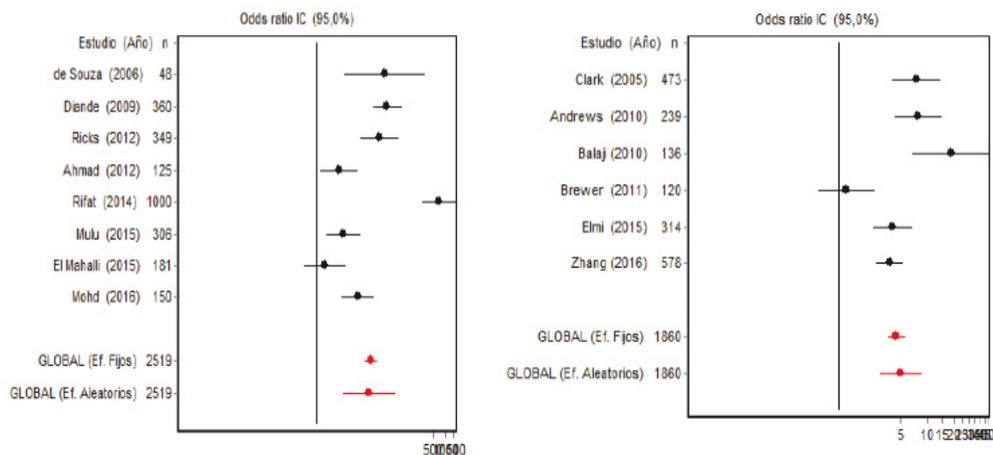
**Figura 4**  
**Análisis de heterogeneidad y evaluación del sesgo de publicación**



**Figura 5**  
**Forest Plot y Gráfico de influencias consumo previo de antibióticos**



**Figura 6**  
**Meta-regresión según la calidad metodológica. A) Metanálisis de estudios con cumplimiento de 50-70% de los criterios. B) Metanálisis de estudios con cumplimiento superior al 70% de los criterios**



metodológica de los estudios, se halló una razón de odds de 16,6 (IC95%=4,1-67,8) para los estudios de calidad moderada (que cumplieron entre 50-70% de los criterios) y una razón de odds de 5,0 (IC95%=2,9-8,7) para las investigaciones de alta calidad (cumplen más del 70% de los criterios) (figura 6).

## DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que el uso previo de antibióticos antituberculosos constituye un fuerte factor de riesgo para desarrollar infección por bacterias con resistencia a los fármacos. El mecanismo por el cual esto ocurre se ha relacionado con la exposición de la bacteria a dosis subterapéuticas del medicamento, lo cual favorece la aparición de mutaciones en genes que codifican blancos de antibióticos<sup>(47)</sup>. La OMS estima que el 21% de los casos de TB/MDR ha tenido exposición previa a un esquema de tratamiento inadecuado o de pobre adherencia terapéutica, por lo que ha formulado estrategias como el tratamiento acortado estrictamente supervisado, en el cual la ingestión de los medicamentos es observada directamente por profesionales

de la salud. No obstante, revisiones de la literatura han concluido que esta estrategia no ha logrado reducir la pobre adherencia al tratamiento y no genera disminuciones significativas en indicadores de fracaso terapéutico, reacciones adversas, recaídas y resistencia bacteriana<sup>(48)</sup>, de manera que se sugiere revisar la pertinencia de esta iniciativa y evaluar otros factores que influyen en la adherencia a la terapia como los obstáculos financieros, logísticos y motivacionales de los pacientes.

Por otro lado, estudios previos han sugerido que la importancia epidemiológica de la resistencia bacteriana en *Mycobacterium tuberculosis* es limitada debido a que la adquisición de resistencia podría derivar en una pérdida del *fitness* respecto a la capacidad replicativa y la virulencia bacteriana<sup>(49)</sup>; sin embargo, las investigaciones que han documentado la expansión global de la cepa Beijing, asociada con multirresistencia, han desvirtuado este argumento<sup>(50)</sup>.

Este estudio puso de manifiesto que el estudio de los factores de riesgo para la infección por tuberculosis con resistencia a los

medicamentos es un tema prolífico en la literatura; sin embargo, hay gran heterogeneidad en los factores de riesgo incluidos, la magnitud de la asociación y la calidad metodológica de las investigaciones. En este sentido, se sugiere un consenso metodológico para desarrollar estudios analíticos de casos y controles, en el cual se realice un diseño cuidadoso del estudio que incluya casos incidentes, cálculo del tamaño de la muestra adecuado; en la recolección de la información una selección rigurosa de las variables a incluir, entre ellas género, fecha y lugar de nacimiento, contactos con personas con tuberculosis, información de tuberculosis previa (menos de un año sin tratamiento), tipo de tuberculosis (pulmonar y/o extrapulmonar), tratamiento, antimicrobianos utilizados y duración del tratamiento, lugar de residencia (hogar familiar, institución, prisión, trabajador sanitario), usuario de drogas intravenosas, inmunosupresión debido a una causa distinta de la infección por el VIH, enfermedades asociadas, infección por VIH (VIH negativo, VIH positivo sin SIDA, SIDA), e información de la tuberculosis actual como la localización (pulmonar, extrapulmonar), tratamiento actual, medicamentos y fecha de inicio del tratamiento<sup>(51)</sup>; y en el reporte de los resultados se sugiere realizar el análisis bivariado con el cálculo de las razones de odds crudas, multivariado con regresión logística en la que se reporte la razón de odds ajustada, las variables de ajustes y los coeficientes de regresión. Todo ello redundaría en el mejoramiento del grado de las recomendaciones derivadas de este tipo de estudios, al tiempo que sería un mejor insumo para la toma de decisiones clínicas y de política pública basadas en la evidencia.

No obstante, debe tenerse presente que la multiplicidad de factores de riesgo descritos y la baja calidad metodológica de los estudios analíticos, particularmente la baja frecuencia de estudios que cumplieron criterios básicos de la investigación etiológica como usar casos incidentes, controlar el sesgo temporal, definir una ventana de estudio adecuada y definir y medir adecuadamente la exposición; ponen

de manifiesto la relevancia de la investigación descriptiva previo al desarrollo de investigación analítica, dado que la primera permite la generación de hipótesis, identificar los potenciales factores de riesgo que tendrían relevancia en una población dada, estudiar múltiples factores de exposición, son de bajo costo, rápidos y útiles para desenlaces de curso lento<sup>(52)</sup>.

Entre las principales limitaciones de este estudio se destaca la no inclusión de manuscritos publicados en idioma diferente al inglés, español o portugués, la calidad metodológica de los estudios primarios en relación con la medición de la exposición, no fue posible realizar un metanálisis con las razones de odds ajustadas debido ya que no fueron calculadas en la mayoría de los estudios y en estos no se distingue entre resistencia primaria y resistencia adquirida.

En este metanálisis de estudios de casos y controles se evidenció la asociación causal entre el uso previo de antibióticos antituberculosos y la infección por *Micobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos. Esta información pone de manifiesto que el cumplimiento de las metas de la estrategia fin a la tuberculosis depende en gran medida de que las autoridades sanitarias implementen estrategias efectivas que eliminen barreras de acceso a los medicamentos, disminuyan abandonos e incrementen la adherencia terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report [Internet]. 2016 [cited March 4, 2017]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
2. World Health Organization. Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores. [Internet]. 2016 [cited marzo 2017]. Available from: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/>
3. World Health Organization. Drug-resistant TB Surveillance and Response [Internet]. 2014 [cited marzo 2017]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr14\\_supplement\\_web\\_v3.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_supplement_web_v3.pdf).
4. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al.. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *The New England journal of medicine*. 1993;328(8):521-6.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2006;55(11):301-5.
6. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*. 2009;136(2):420-5.
7. Udhwadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, et al. Totally drug-resistant tuberculosis in India. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(4):579-81.
8. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2013;41(1):140-56.
9. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? A Systematic Review. *PloS one*. 2009;4(5):e5561.
10. Biadlegne F, Rodloff AC, Sack U. Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: a hidden epidemic. *Epidemiology and Infection*. 2015;143(5):887-900.
11. Rifat M, Milton AH, Hall J, et al. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case-control study on risk factors. *PloS one*. 2014;9(8):e105214.
12. Brewer TF, Choi HW, Seas C, et al. Self-reported risks for multiple-drug resistance among new tuberculosis cases: implications for drug susceptibility screening and treatment. *PloS one*. 2011;6(10):e25861.
13. Cardona Arias J, Higueta-Gutiérrez LF, Rios Osorio LA. Revisión sistemática de la literatura científica. Colombia. Universidad Cooperativa de Colombia, 2016.
14. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61(2):158-63.
15. Zhao P, Li XJ, Zhang SF, et al. Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland China: a meta-analysis. *The Journal of international medical research*. 2012;40(2):436-45.
16. Berhan A, Berhan Y, Yizengaw D. A meta-analysis of drug resistant tuberculosis in Sub-Saharan Africa: how strongly associated with previous treatment and HIV co-infection? *Ethiopian journal of health sciences*. 2013;23(3):271-82.
17. Álvarez-Martínez H, Pérez-Campos E. Causalidad en medicina. *Gaceta médica de México*. 2004;140:467-72.
18. Bradford Hill A. Ambiente y enfermedad: ¿Asociación o causalidad? *Revista Cubana de Salud Pública*. 2008;34(2).
19. Casal M, Vaquero M, Rinder H, et al. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. *Microbial drug resistance*. 2005;11(1):62-7.
20. Ahmad AM, Akhtar S, Hasan R, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in urban Pakistan: A multicenter case-control study. *International journal of mycobacteriology*. 2012;1(3):137-42.
21. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, et al. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *African Health Sciences*. 2015;15(2):368-77.
22. Ignatyeva O, Balabanova Y, Nikolayevskyy V, et al. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis*. 2015;95(5):581-8.
23. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117(3):177-83.
24. Balaji V, Daley P, Anand AA, et al. Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. *PloS one*. 2010;5(3):e9527.
25. Souza MBd, Antunes CMdF, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006;32:430-7.
26. El Mahalli AA, Al-Qahtani MF. Predictors of drug resistance in tuberculosis patients in the Eastern Province, Saudi Arabia. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2015;90(1):24-8.
27. Flora MS, Amin MN, Karim MR, et al. Risk factors of multi-drug-resistant tuberculosis in Bangladeshi population: a case control study. *Bangladesh Medical Research Council bulletin*. 2013;39(1):34-41.
28. Li XX, Lu W, Zu RQ, et al. Comparing risk factors for primary multidrug-resistant tuberculosis and primary drug-susceptible tuberculosis in Jiangsu province, China: a matched-pairs case-control study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015;92(2):280-5.
29. Mohd Shariff N, Shah SA, Kamaludin F. Previous treatment, sputum-smear nonconversion, and suburban living: The risk factors of multidrug-resistant tuberculosis among Malaysians. *International journal of mycobacteriology*. 2016;5(1):51-8.
30. Li W-B, Zhang Y-Q, Xing J, et al. Factors associated with primary transmission of multidrug-resistant tuberculosis compared with healthy controls in Henan Province, China. *Infectious Diseases of Poverty*. 2015;4:14. doi:10.1186/s40249-015-0045-1.

31. Maguire H, Brailsford S, Carless J, et al. Large outbreak of isoniazid-mono-resistant tuberculosis in London, 1995 to 2006: case-control study and recommendations. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011;16(13).
32. Law WS, Yew WW, Chiu Leung C, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2008;12(9):1065-70.
33. Diande S, Sangare L, Kouanda S, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in four centers in Burkina Faso, West Africa. *Microbial drug resistance*. 2009;15(3):217-21.
34. Ávalos Rodríguez AC, Imán Izquierdo FJC, Virú Loza MA, et al. Factores asociados a tuberculosis multirresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2014; 75(3):233-236
35. Andrews JR, Shah NS, Weissman D, et al. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PloS one*. 2010;5(12):e15735.
36. Elmi OS, Hasan H, Abdullah S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *Journal of infection in developing countries*. 2015;9(10):1076-85.
37. Gomez-Gomez A, Magana-Aquino M, Lopez-Meza S, et al. Diabetes and Other Risk Factors for Multi-drug Resistant Tuberculosis in a Mexican Population with Pulmonary Tuberculosis: Case Control Study. *Archives of medical research*. 2015;46(2):142-8.
38. Barroso EC, Mota RMS, Oliveira ACM, et al. Papel da tuberculose domiciliar no surgimento da tuberculose multirresistente. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2004;30:46-52.
39. Zhang C, Wang Y, Shi G, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. *BMC Public Health*. 2015;16:42.
40. Ricks PM, Mavhunga F, Modi S, et al. Characteristics of multidrug-resistant tuberculosis in Namibia. *BMC infectious diseases*. 2012;12:385.
41. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med*. 1992;117(3):191-6.
42. Hirpa S, Medhin G, Girma B, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in patients who underwent first-line treatment in Addis Ababa: a case control study. *BMC Public Health*. 2013;13:782.
43. Pritchard AJ, Hayward AC, Monk PN, et al. Risk factors for drug resistant tuberculosis in Leicestershire--poor adherence to treatment remains an important cause of resistance. *Epidemiology and infection*. 2003;130(3):481-3.
44. Chen S, Huai P, Wang X, et al. Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: a case-control study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2013;17(12):e1116-20.
45. Clark CM, Li J, Driver CR, et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis among non-US-born persons in New York City. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2005;9(9):964-9.
46. Nodieva A, Jansone I, Broka L, et al. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(4):427-33.
47. Smith T, Wolff KA, Nguyen L. Molecular biology of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Current topics in microbiology and immunology*. 2013;374:53-80.
48. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (5):1-56.
49. Cohen T, Sommers B, Murray M. The effect of drug resistance on the fitness of *Mycobacterium tuberculosis*. *The Lancet Infectious diseases*. 2003;3(1):13-21.
50. Merker M, Blin C, Mona S, et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nature genetics*. 2015;47(3):242-9.
51. Vaquero M, Gutierrez J, Casal MJ. Methodology of case-control studies in the epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 2000;13(1):20-30.
52. Cardona-Arias JA. Ortodoxia y fisuras en el diseño y ejecución de estudios descriptivos. *Revista Med*; 2015; 23(1):40-51.