

**RELACIÓN ENTRE HABER TENIDO TUBERCULOSIS (TB) Y  
DESARROLLAR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA  
(EPOC), REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

**Investigadora  
HELLEN LUCIA CASTAÑEDA PALACIO  
Grupo de investigación Epidemiología y Bioestadística  
Línea Bioestadística Aplicada**

**Asesor:  
RUBEN DARIO MANRIQUE HERNÁNDEZ**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADOS SALUD PÚBLICA  
Medellín- Colombia  
Octubre de 2014**

**RELACIÓN ENTRE HABER TENIDO TUBERCULOSIS (TB) Y  
DESARROLLAR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA  
(EPOC), REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

**Trabajo de investigación presentado para optar el título de Magíster en  
Epidemiología por:**

**HELLEN LUCIA CASTAÑEDA PALACIO**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADOS SALUD PÚBLICA  
Medellín- Colombia  
Octubre de 2014**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN .....	7
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA .....	11
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	12
2. MARCO TEÓRICO.....	13
2.1. LA TUBERCULOSIS (TB) Y LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC).....	13
2.1.1. Cargas mundiales y estadísticas de Tuberculosis y de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica .....	15
2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS (TB) Y DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC).....	17
2.2.1. Histopatología de la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	17
2.2.2. Signos y síntomas de la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	19
2.2.3. Tratamiento de la Tuberculosis y de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	20
2.2.4. Diagnóstico de la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	22
2.3. SECUELAS DE HABER DESARROLLADO TUBERCULOSIS PULMONAR.....	23
2.4. SOCIAION ENTRE TUBERCULOSIS (TB) Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA (EPOC).....	26
2.4.1. El papel del consumo de cigarrillos en la patogénesis de la tuberculosis y de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ....	26
2.4.2. El desarrollo de la obstrucción crónica al flujo aéreo como una secuela de la tuberculosis pulmonar .....	28
2.5. ANTECEDENTES DE HABER TENIDO TUBERCULOSIS Y DESARROLLAR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.	30
3. HIPÓTESIS .....	34
3.1. HIPÓTESIS NULA (HO).....	34
3.2. HIPÓTESIS ALTERNA (HA).....	34
4. OBJETIVOS .....	35
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	35
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	35
5. METODOLOGÍA .....	36
5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.....	36
5.2. TIPO DE ESTUDIO.....	36
5.3. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA .....	38
5.4. LOCALIZACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS .....	38
5.4.1. Estrategia de búsqueda.....	39
5.4.2. Criterios de inclusión .....	40
5.4.3. Criterios de exclusión .....	40
5.5. DIAGRAMA DE VARIABLES.....	41

5.6.	TABLA DE VARIABLES .....	41
5.7.	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	43
5.8.	PROCESO DE EXTRACCIÓN DE LOS DATOS.....	44
5.9.	ANÁLISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS .....	45
5.10	RIESGO DE SEGOS DE LOS ESTUDIOS .....	48
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	49
7.	RESULTADOS.....	50
8.	DISCUSIÓN .....	58
9.	LIMITACIONES .....	63
10.	CONCLUSIONES .....	64
	Bibliografía.....	65
	ANEXOS.....	74

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el Meta-análisis.....	52
Tabla 2. Meta-regresión .....	57

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Flujograma .....	53
Gráfico 2. FORESPLOT .....	55
Gráfico 3. FONNEL PLOT.....	56
Gráfico 4. Foresplot por tipo de estudio.....	56

## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer si existe 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.

**Método:** Se llevó a cabo una revisión sistémica (RS) de artículos, con el propósito de realizar un meta-análisis, para identificar la posible relación entre haber tenido Tuberculosis y el riesgo de desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

**Resultados:** En este trabajo se presentan los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis dirigido a cuantificar la asociación entre haber tenido tuberculosis (TB) y desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (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 2110 artículos encontrados, finalmente se seleccionaron 4 artículos. El 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 la EPOC. Las variables tipo de estudio y ocupación no fueron significativas en la metarregresión.

**Conclusión:** Se estableció que existe relación entre haber tenido tuberculosis y el hecho de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva Crónica.

**Palabras Claves:** ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh]) AND "Tuberculosis"[Mesh].

## ABSTRACT

**Objective:** Establish if there is a relationship between having Pos-tuberculosis Pulmonary and developing COPD Pulmonary Obstructive Disease Cronic. In order to raise evidence based recommendations for clinical practice.

**Method:** Asistemic review of articles carried out for the purpose of performing a Meta-analysis to identify the posible reletionship between heving of developing obstruction pulmonary disease.

**Results:** In this work are presented the results of a systematic review and meta-analysis aimed to quantify the association between having had tuberculosis (TB) and develop chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are presented. It was based on studies controlled observational published and indexed by Medline, Embase, Lilacs, Cochrane and references of identified articles. Of the 2110 articles found, finally 4 items were selected. Having had TB is related to the fact of developing COPD. Global OR 3.31 95% CI (1.88 - 5.84). A history of having had TB is an independent risk factor for COPD. The type of study and occupation variables was not significant in the meta-regression.

**Conclusion:** It was established that there is a relationship between having had Tuberculosis and Cronic Obstructive Pulmonary Disease.

**Word Keys:** ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh]) AND "Tuberculosis"[Mesh].



## **1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Este estudio propone establecer la relación entre haber tenido tuberculosis (TB) y la probabilidad de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); con el fin de plantear recomendaciones basadas en la evidencia para la práctica clínica.

Las lesiones tuberculosas pulmonares que se logran después de la curación, por más mínimas que sean dejan su impronta secuelar, la cual se caracteriza por la formación de granulomas y focos de necrosis caseosa que producen efectos destructivos en el parénquima pulmonar y ocasionan efectos, aún luego de la cura bacteriológica de la enfermedad(1). Estas secuelas incluyen grados variables de fibrosis, distensión vascular, retracción del parénquima y bronquiectasias; produciendo una limitación obstructiva restrictiva del flujo aéreo, síntoma que define la EPOC(2). Dicha relación es válida incluso con implicaciones mínimas, sin cavitación pulmonar demostrada por radiografía de tórax(3).

La EPOC es considerada una enfermedad crónica prevenible y la TB una enfermedad infecciosa curable, ambas se encuentran entre las primeras diez enfermedades más prevalentes del planeta, igualmente en la carga global de la enfermedad en términos de discapacidad y muerte, en comunidades de bajos ingresos en el mundo, estas enfermedades han sido clasificadas en el sexto y octavo lugar respectivamente(4). Sin embargo, al impacto que tiene la TB pulmonar en la prevalencia de EPOC no se le ha dado la debida importancia. El deterioro funcional pulmonar como una complicación de la tuberculosis se manifiesta en varios patrones, principalmente en una obstrucción de la limitación del flujo aéreo. Esta asociación no está claramente establecida en los protocolos y guías de atención(5).

La Organización Mundial de Salud (OMS) señaló que la EPOC pasó de ser la quinta causa de muerte en 1990, a la cuarta en el año 2000 y se espera que sea la tercera en 2020, según estos datos en el mundo fallecen cada año por lo menos 2,75 millones de personas por la enfermedad(6). En 1993 se declaró a la TB: emergencia mundial de salud pública y es considerada la segunda causa mundial de mortalidad, después del sida; en 2010 8,8 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,4 millones de ellas murieron por esta causa. Más del 95% de las muertes por tuberculosis ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos, así mismo, esta enfermedad es una de las tres causas principales de muerte en las mujeres entre los 15 y los 44 años. En el año 2009 unos 10 millones de niños quedaron huérfanos a consecuencia de la muerte de sus padres por tuberculosis(7).

Es importante considerar que la verdadera prevalencia mundial de la EPOC está subestimada, ya que la enfermedad no es diagnosticada hasta que se considere clínicamente evidente y se encuentre en un estado avanzado, sin tener en cuenta el inicio precoz de la enfermedad, así pues, esta enfermedad está infravalorada tanto desde su incidencia y hasta su prevalencia real(8).

Esta investigación fue diseñada con el propósito de establecer la relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC, para ello se analizaron tanto las características físicas como las características clínicas funcionales, encontrando un grado similar de limitación ventilatoria obstructiva del flujo aéreo ( $VEF_1$ ), reafirmando la relación entre ambas.

Se requieren esfuerzos significativos, voluntades de los gobernantes para intervenir en dicha relación, los protocolos ayudarían a reducir la carga global, disminuirían el sufrimiento del paciente, e igualmente se podrían reducir los gastos económicos a nivel mundial por causa de ambas enfermedades.

## 1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

La relación que se propone en el presente trabajo entre haber tenido tuberculosis (TB) y desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se realiza por medio de un meta-análisis.

La EPOC no es una sola enfermedad, sino un concepto general que designa diversas afecciones respiratorias crónicas que limitan el flujo de aire en los pulmones. Los términos más familiares son bronquitis crónica, enfisema y en ocasiones asma(9), la enfermedad no es diagnosticada hasta que es clínicamente evidente y se encuentre en un estado avanzado, por tal motivo su incidencia a veces no es confiable ni precisa, es una enfermedad subdiagnosticada y su impacto sobre quienes la presentan está subvalorado, tanto por la población como por los propios médicos, esta situación dificulta la obtención de una muestra que permita la probabilidad de determinar cuál de las dos enfermedades se presentó primero(10).

La TB y la EPOC son enfermedades que actualmente siguen en aumento. Históricamente la TB ha estado en el hombre desde la antigüedad, se conoce su agente causal, tratamiento y es esencialmente curable, es entonces impropio pensar que aun sea un problema tan frecuente y que se comporte como una emergencia social; esta situación tampoco es ajena a la EPOC ya que es una enfermedad crónica con factores de riesgo intervenirles. Estas enfermedades siguen presentando elevadas repercusiones sistémicas en la capacidad funcional, física y psicológica de las personas que la padecen, con importantes quebrantos en la calidad de vida, con relevantes pérdidas económicas y sociales dentro del sistema de salud. Determinar la relación entre estos dos importantes problemas mundiales, nos permitiría afrontar e impactar en conjunto dos dificultades graves para la salud pública.

Tanto la TB como la EPOC son padecimientos pulmonares que producen una limitación del flujo aéreo, además de ser ambas principales causas de muerte en el mundo, pueden compartir características sociodemográficas, ambas están asociadas con la alta prevalencia de tabaquismo y el consumo de

combustibles sólidos(11), igualmente presentan interacciones potenciales y convergentes con otras epidemias de infección potencialmente devastadoras(12).

Las situaciones anteriormente nombradas contribuyen a convertirlas en enfermedades de interés para la salud pública, se deben proponer e implementar tratamientos e intervenciones oportunas tanto a nivel individual como social, basados en la evidencia científica que permitan disminuir, controlar, y producir un impacto positivo; llevándolas a cifras deseadas, contribuyendo al conocimiento científico, con la intención final de actualizar guías clínicas y estrategias de manejo.

Por lo anterior, el presente trabajo se pregunta por la relación entre haber tenido Tuberculosis Pulmonar (TB) y el desarrollo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

### **1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe relación entre haber tenido Tuberculosis Pulmonar (TB) y el desarrollo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)?

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. LA TUBERCULOSIS (TB) Y LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC).**

Enfermedades infecciosas como la Tuberculosis (TB) y crónicas como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) del sistema respiratorio, son trastornos que se pueden asociar, pero existe cierto debate acerca de si la TB debe considerarse un factor de riesgo para la EPOC. La confusión se explica en parte por estudios epidemiológicos y hallazgos que reportan la asociación positiva entre ambas y la confirman, sin embargo, hay autores que señalan que aún no está claro si la tuberculosis se debe agregar a la lista de factores de riesgo para la 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 relacionado(13). A continuación se amplía el tema para aclarar la asociación entre ambas enfermedades.

La TB desde hace décadas es una de las principales enfermedades infecciosas causante de muerte en el mundo, con distribución universal, inhabilitante, de larga duración, curable, controlable y con grandes complicaciones para la persona que la padece y su entorno. Pero en la actualidad se encuentra en una mala situación, responsable de este escenario son factores como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hambruna, la pobreza, el abandono de la lucha contra esta enfermedad, y asociaciones como la interacción perjudicial y sinérgica entre la tuberculosis, el VIH, el consumo de tabaco y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en una gran proporción de la población mundial(14).

Según La GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), iniciativa Global para el tratamiento y manejo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, la ha definido como una enfermedad caracterizada por la limitación del flujo aéreo que no es totalmente reversible. Generalmente es

progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a las partículas o gases nocivos(15).

Según la historia natural, para ambas afecciones del tracto respiratorio se conoce su agente etiológico; la tuberculosis causada por una mico-bacteria descubierta por Robert Koch en 1882, también llamado por ello el bacilo de Koch y bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). Es delgado, inmóvil, de cuatro micras de longitud media, aerobio obligado, con una coraza lipídica en su pared lo que lo hace resistente a la decoloración con ácido y alcohol, se tiñe de rojo por la tinción de Ziel-Neelsen, de ahí el nombre de bacilos ácido-alcohol resistentes. Su transmisión es directa de persona a persona por núcleos de gotitas en el aire que se producen cuando las personas con tuberculosis pulmonar o laríngea tosen, estornudan, hablan o cantan (16).

Para la EPOC según investigaciones previas, se han identificado factores de riesgo como: sexo, edad, escolaridad, exposición ocupacional a polvos, historia de tabaquismo, tabaquismo pasivo, exposición al humo de leña y carbón por cocinar o calefaccionar la casa, hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en la infancia, historia familiar de enfisema, EPOC o bronquitis crónica(17).

Como se ha señalado, entre los factores de riesgo para el EPOC se encuentran hábitos personales y factores genéticos ligados al huésped, como es el caso de la deficiencia de la alfa -1 anti tripsina, el déficit homocigótico, hiperreactividad bronquial y el crecimiento pulmonar. En los medios ambientales existen factores como el tabaquismo activo. pasivo, la exposición a contaminantes laborales o en el domicilio, y la contaminación atmosférica. Existen otros factores que pueden influir en la aparición de la EPOC y son co-ayudantes en la patología de la enfermedad: edad, antecedentes familiares de EPOC, alcohol, geografía y clima(18).

### **2.1.1. Cargas mundiales y estadísticas de Tuberculosis y de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la tuberculosis en su forma pulmonar se encuentran entre las diez primeras enfermedades más prevalentes del mundo, especialmente en los países en desarrollo. En la carga mundial de la enfermedad, la EPOC y TB han sido clasificadas como la sexta y la octava causa respectivamente, en términos de discapacidad y muerte. Sin embargo, el impacto de la tuberculosis pulmonar en la prevalencia de la EPOC se ha mantenido a menudo descuidado. El deterioro de la función pulmonar como una complicación de la tuberculosis se manifiesta en varios modelos, pero sobre todo en la limitación del flujo de aire, dando como resultado el re-estudio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como una complicación de la tuberculosis pulmonar, recientemente en muchas regiones del mundo(5).

La EPOC es una causa importante de muerte y discapacidad en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 210 millones de personas viven con EPOC, más de 3 millones de personas murieron en 2005, lo que corresponde al 5% de todas las muertes globales. Sin embargo la mortalidad no ha sido causa para poner cuidado a la relación, la cual ha sido subestimada, debido a la falta de reconocimiento y el sub-diagnóstico de la EPOC(19). Es una de las principales causas de muerte tanto en el mundo y se estima que produce entre 18.000 a 2,75 millones de fallecimientos anuales. Las previsiones son que la mortalidad continúe aumentando en los próximos años por la persistencia del tabaquismo y el envejecimiento poblacional(6).

Además la define como la cuarta causa más común de enfermedad y se encuentra dentro de las 10 primeras causas de muerte con un continuo aumento, su incidencia ha sido notable en Europa y Japón, he incluso se ha predicho que se convertirá para el año 2020 en la quinta causa de morbilidad y en la tercera causa de mortalidad en todo el mundo. En Colombia, en el año 2005 se encontró que 9 de cada 100 personas mayores de 40 años tenían EPOC, porcentaje que se distribuyó en: 8,5% en Bogotá, 6,2% en Barranquilla, 7,9% en Bucaramanga, 8,5% en Cali y 13,5% en Medellín(18). Es la tercera

causa de muerte en los Estados Unidos, allí se asocia a una elevada morbilidad y a grandes costos económicos, en 2008 12.1 millones de adultos reportaban tener un diagnóstico médico de la EPOC, incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, con mayor prevalencia en mujeres que en hombres. (20).

En cuanto a la Tuberculosis, casi un tercio de la población mundial, es decir, en promedio 1900 millones de personas están actualmente infectadas con el bacilo tuberculoso. En los países en desarrollo existe una alta prevalencia tanto de la infección como de la enfermedad activa. En esas zonas se ha calculado que cada año se presentan de 4 a 5 millones de casos de tuberculosis, los cuales se suman a igual número de casos negativos a la baciloscopia, arrojando un total de 10 millones de personas que anualmente desarrollan la enfermedad, por lo menos 3 millones de personas fallecen por causa de ésta. El riesgo de desarrollar la enfermedad en algunas áreas empobrecidas del mundo es del 2 al 5%, es decir: unas 50 veces mayor que en los países desarrollados(16).

Uno de los países que ha alcanzado mayores porcentajes de morbimortalidad por Tuberculosis es Chile, teniendo una de las más altas tasas de mortalidad de América en el año 1949. Desde inicios de los años 70 esta situación ha cambiado dramáticamente y Chile, con una tasa de incidencia de tuberculosis de 12/100.000 habitantes, es actualmente el tercer país con menor incidencia de tuberculosis en América Latina, después de Cuba y Costa Rica(21). En Perú para el año 2007 con una población de 27.903.000 habitantes, la incidencia estimada de casos nuevos fue de 35.126, con una tasa de 1225/100.000. La prevalencia fue de 37.922 casos, con una tasa de 136/100.000, cifra mayor que la incidencia, debido al aumento del número de enfermos crónicos en control, Así mismo, en Perú murieron 4.738 personas de tuberculosis(22).

A pesar de los muchos avances en la medicina moderna, y de la antigüedad de la tuberculosis ésta continúa siendo un adversario para la humanidad, sigue siendo un problema de salud pública significativo, tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados. Del mismo modo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) lleva una carga significativa a nivel



mundial en términos de morbilidad y mortalidad, además del agravante de que sus síntomas no son totalmente reversibles, por el contrario, puede llegar a ser una enfermedad progresiva. Situación actual que convierte a ambas enfermedades en un grave problema para la Salud Pública.

## **2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS (TB) Y DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC).**

Las afecciones respiratorias continúan siendo las más prevalentes en la población general, además son la primera causa de muerte a nivel mundial, ocasionan casi el 30% de los ingresos hospitalarios y producen alta morbilidad y consumo de recursos sanitarios(11). Los sistemas de salud de los países menos desarrollados no están preparados para el aumento de la incidencia de enfermedades respiratorias como la Tuberculosis y La EPOC, son estos países los que sufren el mayor porcentaje de prevalencia de dichas enfermedades y consumen altos porcentajes del gasto global en materia de salud.

### **2.2.1. Histopatología de la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.**

Ambas patologías afectan el sistema respiratorio y comparten características y afecciones en particular. La principal característica de los pacientes con EPOC es la alteración ventilación/perfusión, la cual es desproporcionadamente elevada en relación a la limitación del flujo aéreo, alterando la arquitectura normal de los bronquios, bronquiolos y parénquima pulmonar(8).

Además en los bronquios se observan hiperplasia de glándulas mucosas, aumento de células caliciformes, con zonas de metaplasia escamosa y anomalías ciliares, en las vías aéreas periféricas existe estrechamiento de la luz por fibrosis, hipertrofia del músculo liso, impactación mucosa y metaplasia de células caliciformes. El infiltrado inflamatorio está constituido principalmente por linfocitos, cito-tóxicos (CD8+) los cuales afectan las vías aéreas principales

y las de pequeño calibre, los septos alveolares y las arterias musculares; la lesión principal del parénquima pulmonar es el enfisema, definido por la existencia de agrandamiento permanente y destructivo de los espacios aéreos distales en ausencia de fibrosis evidente(9).

La Tuberculosis presenta edema de la mucosa, hipertrofia e hiperplasia de las glándulas mucosas, aumento de la secreción de moco e hipertrofia del músculo liso, afectando el calibre de las vías respiratorias, aumentando su resistencia y disminuyendo el flujo de aire(23). A través del mecanismo de la fibrosis cicatricial se puede presentar una reducción de la capacidad pulmonar total, por lo tanto los retrasos en el diagnóstico de la tuberculosis conducen al aumento del daño pulmonar y a una co-morbilidad más frecuente, como el deterioro de la calidad de vida, ya que presenta limitada tolerancia al ejercicio generando una discapacidad significativa que afecta las actividades diarias, entre otras limitaciones también causadas por la EPOC(24).

Los hallazgos histopatológicos resultantes de la tuberculosis incluyen la formación de granulomas calcificantes, cicatrices fibróticas lineales o reticular discretos, o nódulos densos con márgenes distintos, lesiones tuberculosas, alteración del tejido, formación de cavidades y cambios anatómicos permanentes. Además presenta secuelas que se caracteriza por cambios bronquiales y estructurales del parénquima, incluyendo distorsión bronco-vascular, bronquiectasias, enfisema y cambios en las bandas fibróticas. Cambios que permanecen aún después de una cura microbiológica y favorecen la obstrucción del flujo aéreo(25),(26)(5). Hallazgos que muestran una evidente correlación respecto al grado de deterioro estructural y cambios fisiológicos de la función pulmonar en la TB situación que se presenta en la EPOC(27).

Otro enlace es la destrucción de la matriz extracelular pulmonar compuesta de colágeno y elastina, que es clave para la integridad estructural del pulmón. Las metaloproteinasas de la matriz merecen una mención especial, son una familia de enzimas proteasas de origen natural capaces de degradar la matriz extracelular pulmonar. El componente antígeno de la pared de la *Mycobacterium tuberculosis*, (lipoarabinomananos), estimula la liberación de

enzimas (metaloproteinasas de la matriz 1, 9), desgastando el colágeno en la matriz extracelular pulmonar y estimulando aún más daño a los pulmones por la activación de otros mediadores inmunológicos (interleucina-8 y otras citoquinas), produciendo daño del parénquima. Muchos estudios han demostrado una asociación entre las metaloproteinasas y el desarrollo del daño de la estructura pulmonar complicado por el consumo de tabaco en pacientes con EPOC. Además se ha demostrado en macrófagos alveolares tomadas de lavado bronco-alveolar en pacientes con EPOC transcripción significativa de metaloproteinasas en particular 1, 9. Las observadas en los pacientes con tuberculosis(29).

En un estudio se evaluó el impacto de la participación de células reguladoras o inhibitoras de la inflamación en pacientes con TB y Asma (incluida en EPOC) y funciones efectoras de las células T (TGF-beta y la IL. 10), se evidenció que el nivel de las células TGF- beta fue mayor en los pacientes con asma que en aquellos con tuberculosis, pero los niveles de IL-10 era los mismos entre el asma y los grupos de la tuberculosis(30).

### **2.2.2. Signos y síntomas de la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.**

Los signos y síntomas clínicos de TB pulmonar a menudo no son específicos, puede existir ausencia completa de síntomas, detenerse y repetirse en cualquier período, pueden ser de evolución crónica, exacerbaciones y remisiones, las manifestaciones sistémicas pueden incluir tos productiva y persistente mayor o igual a dos semanas, en ocasiones acompañada de hemoptisis, con síntomas adicionales como fiebre vespertina o nocturna, sudoración nocturna, pérdida de peso, astenia, anorexia y adinamias y focos nodulares apicales, que a menudo se calcifican dando como resultado la siembra hematogena en el momento de infección inicial.(16).

En pacientes en rehabilitación pulmonar con secuelas de tuberculosis pulmonar se encontraron síntomas como; disnea, deterioro ventilatorio, hallazgos de la radiológicos de tórax, y alteraciones en la función pulmonar(31).

La EPOC incluye pacientes con sintomatología clínica de bronquitis crónica, enfisema y asma (cuando cursa con limitación del flujo aéreo no reversible)(32).

Los síntomas clínicos que se presentan en EPOC son inespecíficos, siendo los principales: la disnea, intolerancia al ejercicio, taquipnea, tiraje intercostal y de los músculos, accesorios inspiratorios, cianosis (que traduce hipoxemia severa) y en casos graves: obnubilación y coma, también se puede producir descoordinación toracoabdominal que se caracteriza por el desacoplamiento entre los movimientos de la caja torácica y el abdomen: mientras el tórax se expande el abdomen se retrae (Hoover), hiperinsuflación pulmonar dinámica, que deja en situación desventajosa a las fibras musculares, acortándolas y disminuyendo su fuerza, lo que aumenta el trabajo respiratorio, para intentar vencer la obstrucción de la vía aérea y en los RX de tórax se puede observar un aplanamiento de los hemidiafragmas(33).

### **2.2.3. Tratamiento de la Tuberculosis y de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.**

En el tratamiento ambas patologías difieren en el sentido de que la TB tiene tratamiento y cura, en cambio la EPOC es una enfermedad crónica de manejo, en la Tuberculosis se puede producir curación espontánea, o bajo tratamiento, la cronificación del paciente o la muerte. Se espera que cuando el paciente termine todas las fases del tratamiento tenga dos baciloscopias negativas consecutivas, también pueden evolucionar otras alternativas que no siempre son la cura, ello ocurre en el paciente que se encuentra en una situación de fracaso, generalmente en pacientes con baciloscopia de esputo positiva al quinto mes o más, o durante el tratamiento lo abandona (16).

El tratamiento para la TB está compuesto por dos tipos: el farmacológico (Isomiarina (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomina (S) y Etambutol (E), el cual incluye la administración de medicamentos antituberculosos durante varios meses hasta completar un tratamiento de seis meses o más, este incluye por lo menos cuatro medicamentos, los cuales pueden aumentar de acuerdo a los resultados que se presenten en las pruebas de laboratorio o complicaciones de la enfermedad; el otro componente del tratamiento es el no farmacológico, el cual está encaminado a la vigilancia epidemiológica y control de la enfermedad, su principal objetivo es prevenir el contagio, disminuir los factores de riesgo y la detección y captación temprana de la infección(23).

En cuanto el manejo de la EPOC tiene, al igual que la TB dos componentes, el primero está encaminado al tratamiento no farmacológico, el cual es preventivo, igualmente se deben disminuir los factores de riesgo en especial el hábito de fumar. La terapia farmacológica tiene disponible medicamentos efectivos para los pacientes sintomáticos o con exacerbaciones, estos pueden reducir o suprimir los síntomas en un momento de crisis, aumentar la capacidad de ejercicio y mejorar el estado de salud, pero ningún tratamiento mejora la función pulmonar(34).

Los mayores resultados en el tratamiento del manejo de la EPOC lo han demostrado tener la oxigenoterapia y el abandono del hábito de fumar, En cuanto a la terapia farmacológica contamos con agentes que produce un cambio significativo en los síntomas, los más utilizados son: Glucocorticoides, broncodilatadores o terapia combinada con ambos(35).

En ocasiones se puede emplear la terapia adjunta de corticosteroides con fármacos antituberculosos. Situación que llevó a realizar estudios sobre el impacto de su uso, estudios revelaron que el uso de corticosteroides en altas dosis y haber tenido tuberculosis pulmonar eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de la tuberculosis pulmonar activa(36). En una población con una alta prevalencia de tuberculosis se encontró que hay riesgo estadísticamente significativo de desarrollar tuberculosis pulmonar, el

cual se le puede podría atribuir a la utilización a largo plazo de la terapia con corticosteroides sistémicos en un grupo de hombres asmáticos(37).

#### **2.2.4. Diagnóstico de la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.**

El diagnóstico de la tuberculosis inicialmente es bacteriológico, se debe indagar por la presencia del bacilo, la búsqueda debe iniciar con los sintomáticos respiratorios. Para el departamento de Antioquia la meta de captación de sintomáticos respiratorios esperada es del 80%, pero sólo se logró realizar hasta el año 2009 un 40%, esto muestra que se presentó una significativa disminución con relación a los años anteriores, de estos casos captados se diagnosticaron 1.059 de tuberculosis pulmonar, con baciloscopia positiva, correspondiendo al 71,7 % de los casos captados, lo que significa que la baciloscopia sigue siendo la prueba de tamizaje de mayor accesibilidad en el sistema(38).

Según Guías del ministerio de la Protección Social, en la detección y búsqueda de la tuberculosis pulmonar se debe captar los sintomáticos respiratorios, que serían todas las personas que presenten tos y expectoración por más de 15 días, además se le debe practicar la baciloscopia seriada de esputo (3 muestras), independientemente de su causa de consulta principal(16).

La baciloscopia es una técnica tradicional, basada fundamentalmente en la tinción de Ziehl-Neelsen para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) o técnicas afines, la técnica puede tener baja sensibilidad, en el caso de la tuberculosis extra pulmonar, este modo de diagnóstico es simple, de bajos costos, no es invasivo, se adapta a las necesidades del programa, es sencillo, fácil de estandarizar para la garantía de la calidad y aporta un valioso elemento clínico y epidemiológico, siendo la baciloscopia el examen de elección para el diagnóstico de la tuberculosis y con buena sensibilidad, no se considera necesario emplear otras técnicas que pueden crear diagnósticos

tardíos, complicaciones en los sistemas inmunes de las personas contagiadas y aumentar las cargas socioeconómicas de los sistemas de salud(21). El rápido crecimiento de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la aparición de la resistencia a los medicamentos de antituberculosis, ha señalado la carencia en las tecnologías actuales de diagnóstico como para la detección del patógeno(39).

Según la iniciativa GOLD, debe ser considerado el diagnóstico inicial de EPOC, en cualquier persona que presente tos, aumento de la producción de esputo o disnea y/o una historia de exposición a los factores de riesgo de la enfermedad, el diagnóstico debe ser confirmado por pruebas precisas como son: pruebas de función pulmonar: espirometría y curva del flujo-volumen, prueba broncodilatadora. El volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1)/capacidad vital forzada (FVC),  $\geq 0.7$  post-broncodilatador confirma la presencia de limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible(18).

Para el control de la TB y la prevención de la EPOC, es crucial un diagnóstico rápido, específico y oportuno, diagnósticos retrasados o falso negativos contribuyen al incremento de la morbilidad y mortalidad por ambas enfermedades.

### **2.3. SECUELAS DE HABER DESARROLLADO TUBERCULOSIS PULMONAR**

Las lesiones tuberculosas pulmonares que van a la curación, pequeñas que sean dejan su impronta secuelar. Estudios bronco gráficos en pacientes curados de tuberculosis han hallado asiento lesional, ya sea por distorsión bronquial, bronquiectasias mínimas, enfisema cicatrizal, dentro de las secuelas pulmonares de la tuberculosis cabe ubicar cavidades detergidas , fibrosis secundaria focal, bronquiectasias, cicatrización fibrosa estrellada o lineal de una cavidad curada , pulmones destruidos en tipo de pulmón final, con lesiones secuelares múltiples, lesiones de la vía aérea que incluyen las bronquiectasias, estenosis bronquiales y aún deformidades traqueales; en el aparato vascular

arteritis bronquiales, trombosis, dilataciones de arterias bronquiales, aneurismas de las arterias bronquiales, compromiso de hipertensión pulmonar secundaria a destrucción del lecho vascular pulmonar y corazón pulmonar crónico; lesiones mediastinales, con desplazamientos del mismo, fibrosis mediastinal, calcificaciones ganglionares hiliares y mediastinales, fístulas esofágicas, ya con el mediastino o con los bronquios, neumotórax crónico, con o sin derrame líquido y lesiones de las paredes torácicas, con retracciones costales o alteraciones de las mismas por procedimientos quirúrgicos(40).

Estudios sobre las secuelas respiratorias crónicas de la tuberculosis pulmonar (PTB), demostraron como consecuencia principal la limitación crónica del flujo aéreo, aportando evidencia positiva a la relación entre TB y EPOC. Otros cofactores que aportan a la relación son la extensión de la lesiones que se pueden recuperar con el tiempo, la modificación del efecto por el tabaquismo, y grado de reversibilidad del tratamiento. (41).

El pulmón con secuela de tuberculosis es un diagnóstico frecuente de limitación en la función pulmonar que requiere estudio. Se determinaron las alteraciones espirométricas más frecuentes en pacientes con secuela de tuberculosis pulmonar que requirieron hospitalización, grado de severidad y la respuesta a broncodilatadores. Se pudo concluir que el patrón obstructivo sin reversibilidad a broncodilatadores fue la alteración espirométrica más frecuente encontrada en pacientes con secuela de tuberculosis pulmonar. Existe una relación inversa entre la disnea y la capacidad inspirada de aire(42).

La bronquiectasia es una enfermedad crónica que se caracteriza por dilatación permanente de los bronquios, cuyas paredes sufren periódicamente infección que puede extenderse al tejido pulmonar circundante. Existen dos variedades de esta patología: congénita y adquirida. La presentación más frecuente es la bronquiectasia adquirida y en nuestro medio su presencia es consecuencia de la tuberculosis, en primer lugar, por tener una de las más altas prevalencias de América Latina(2).



Las bronquiectasias se producen con frecuencia en asociación con tuberculosis pulmonar. Coexistencia reconocida por varios autores; es común en todos los tipos de tuberculosis, especialmente en la etapa de la lesión del fibroma. Puede ocurrir con tuberculosis activa y se convierten en parte de la imagen tuberculosa. También puede ocurrir con tuberculosis inactiva y que luego presente un complejo de síntomas distintos o se puede desarrollar como una secuela de tuberculosis inactiva, y que la tuberculosis puede injertar en el desarrollo de las mismas(43).

En un estudio multicéntrico se definieron las características clínicas de los pacientes con cambios negativos pulmonares por antecedentes de tuberculosis, se encontraron lóbulos pulmonares implicados, engrosamiento pleura, alteraciones en la capacidad vital forzada del volumen espiratorio forzado en 1s y cambios en la respuesta broncodilatadora, produciendo secuelas Pos-tuberculosis como disminución de la función pulmonar con exacerbación, y disminución progresiva del volumen espiratorio forzado en 1s(44).

Algunos autores describen la enfermedad pulmonar obstructiva como el que se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar, y la intensidad generalmente varía de acuerdo con la extensión de la lesión, pero otros han informado de la normalidad funcional y trastornos mixtos. El defecto ventilatorio restrictivo es predominante en pacientes con secuelas de tuberculosis.

Según el programa de tratamiento para la tuberculosis pulmonar, la etapa final es la cura de la enfermedad, pero es importante señalar que es una infección progresiva que deja secuelas en el sistema respiratorio, situación que puede contribuir a la incidencia de enfermedades como la EPOC.

## **2.4. SOCIAION ENTRE TUBERCULOSIS (TB) Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA (EPOC)**

Como anteriormente se ha citado, la tuberculosis (TB) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen aspectos similares que permiten una relación; los pulmones son su foco, La TB afecta población de todo tipo de edad, la co-infección con otras patologías, el mal cumplimiento y resistencia con los medicamentos anti-tuberculosos, la susceptibilidad de un individuo para el desarrollo de tuberculosis activa y la EPOC, factores genéticos y ambientales predisponen a altos niveles de incidencia y prevalencia de la TB predisponiendo el desarrollo de la EPOC. Sin embargo la prevalencia de la EPOC es difícil de determinar con precisión, debido al bajo índice diagnóstico, los síntomas sólo pueden hacerse evidentes después de una pérdida considerable de la función pulmonar, a esto se une el hecho de que la espirometría puede no estar disponible en todas las regiones.

En términos de la relación entre la TB y la EPOC los más significativos son el desarrollo de la obstrucción crónica al flujo aéreo como una secuela de tuberculosis activa, y el papel del consumo de cigarrillo en la patogénesis de ambas condiciones. Los pacientes diagnosticados con TB a menudo pueden tener una amplia co-morbilidad, como la EPOC y el efecto de un diagnóstico de base de la EPOC favorece el desarrollo de la tuberculosis(26).

### **2.4.1. El papel del consumo de cigarrillos en la patogénesis de la tuberculosis y de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.**

El consumo de tabaco es un importante factor etiológico en el desarrollo de la EPOC. La asociación entre el consumo de cigarrillos, la pérdida acelerada de la función pulmonar y la EPOC está bien establecida, existe controversia sobre el papel exacto del consumo de tabaco en Tuberculosis. Varios estudios apoyan la asociación entre el consumo de tabaco y la tendencia a desarrollar TB.

La asociación entre el humo del tabaco y la tuberculosis surgió hace muchos años, la evidencia de los efectos del consumo de tabaco sobre la infección de la TB ha sido confundida por su asociación casi universal con la pobreza, el hacinamiento y el uso de alcohol. Mecanismos patológicos similares provocados por la desnutrición, el abuso del alcohol y el tabaco pueden de hecho todos predisponer a un individuo a la tuberculosis. En la actualidad estudios demuestran la evidencia de la asociación entre la tuberculosis y el consumo de tabaco(12).

Tres revisiones sistemáticas recientes, incluyendo dos meta-análisis, han resumido un gran cuerpo de literatura publicada sobre la asociación entre el tabaquismo y los diversos resultados de TB. Es evidente que fumar aproximadamente duplica el riesgo de cada resultado, a saber, la infección por TB (RR ~ 1.5), la tuberculosis activa (RR ~ 2.0) y la mortalidad por tuberculosis (RR ~ 2.0). La evidencia es fuerte para la enfermedad de la TB, pero relativamente débil para la infección por TB. Debido a la naturaleza generalizada del consumo de tabaco el riesgo atribuible poblacional (RAP%) es probable que sea alto. Por ejemplo, si el riesgo relativo para la enfermedad de la tuberculosis se estima en 1,5, y la exposición de la población al humo del tabaco en 30%, el PAR% será de aproximadamente 15%. En otras palabras, el 15% de los casos de TB en el mundo cada año puede ser atribuible a la exposición al tabaco(45).

En un estudio de casos y controles para evaluar la influencia del tabaquismo sobre el desarrollo de la tuberculosis pulmonar activa en personas jóvenes, que eran los contactos cercanos de casos nuevos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, se observaron diferencias estadísticamente significativas: se encontraron en los fumadores activos (los fumadores ocasionales y los diarios) (OR: 3.65, IC 95%, 1.46 y 9.21,  $p < 0.01$ ), los fumadores diarios (OR: 3.53, IC 95%, 1.34 y 9.26;  $P < 0,05$ ), y las personas entre las que se encontraban tanto los fumadores pasivos y activos (OR: 5.10, IC 95%, 1.97 y 13.22,  $p < 0,01$ ) y los fumadores pasivos y diarios (OR: 5.59, IC 95%, 2.07 y 15.10,  $P < 0.001$ ). Los datos estudiados muestran que el tabaquismo es un factor de riesgo para la tuberculosis pulmonar en personas jóvenes(46).

Una revisión sistemática realizada en el Reino Unido, China, India y los EE.UU. sobre la relación entre la tuberculosis y el tabaquismo, resume algunos de los principales documentos que indican la asociación con un aumento en la incidencia de tuberculosis de entre dos y cuatro veces mayor para quienes fuman más de 20 cigarrillos al día, difícil de controlar por otros factores, en particular por el consumo de alcohol, ello propone una revisión probable de la relación de la nicotina, ya que inhibe la producción de TNF-alfa por los macrófagos en los pulmones, lo que hace al paciente más susceptible de una progresión de la enfermedad de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*(47).

#### **2.4.2. El desarrollo de la obstrucción crónica al flujo aéreo como una secuela de la tuberculosis pulmonar**

El pulmón con secuela de tuberculosis es un diagnóstico frecuente de limitación en la función pulmonar como se describió en la patogénesis de la TB. Las alteraciones obstructivas de la función pulmonar se pueden complicar sobre todo en una enfermedad de muchos años y si el grado de afectación del parénquima es extenso. Si le agregamos a esto la alta incidencia de tabaquismo los pacientes estarían más propensos a presentar destrucción de parénquima pulmonar secundario(42).

Un estudio multicéntrico en América Latina para evaluar la asociación entre la historia de la tuberculosis y la obstrucción al flujo aéreo, muestra la prevalencia global de obstrucción del flujo aéreo (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/ capacidad vital forzada post-broncodilatador <0,7) fue del 30,7% entre los que tienen antecedentes de tuberculosis, en comparación con el 13,9% entre los que no tienen una historia de TB. Los hombres con una historia clínica de tuberculosis fueron 4,1 veces más propensos a presentar obstrucción del flujo aéreo que aquellos sin ese diagnóstico. Esto se mantuvo sin cambios después de ajustar por factores de confusión por edad, sexo, escolaridad,

grupo étnico, el tabaquismo, la exposición al polvo y el humo, la morbilidad respiratoria en la infancia y la morbilidad actual(48).

Un estudio de casos y controles evaluó las causas y los riesgos potenciales para el desarrollo del síndrome de obstrucción crónica al flujo aéreo debido a la tuberculosis pulmonar. Los valores promedio de la capacidad vital forzada FEV1 (%), tanto antes, durante y al final de la finalización del tratamiento de TB se redujeron significativamente ( $p < 0,05$ ). Concluyendo que la obstrucción crónica al flujo aéreo es a menudo una consecuencia y deterioro funcional importante del sistema respiratorio durante los procesos de reparación en TB activa, incluso en ausencia de factores de riesgo para la EPOC. Sólo cura microbiológica de los pacientes con tuberculosis con los riesgos subyacentes de los trastornos de la función pulmonar(49).

Una serie de estudios epidemiológicos sudafricanos se han publicado sobre las secuelas respiratorias crónicas de la tuberculosis pulmonar, en particular la limitación crónica al flujo aéreo. Sumando evidencia de una fuerte asociación entre las secuelas de la tuberculosis, incluso si se trata, y la obstrucción del flujo de aire posterior, así como la pérdida restrictiva(41).

En Corea es muy común la obstrucción crónica del flujo aéreo debido a la tuberculosis pulmonar, allí se evaluó la función pulmonar y las respuestas posbroncodilatador en pacientes con antecedentes de tuberculosis pulmonar con un volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1) de 30 a 65% del valor predicho, y comparamos algunos de estos resultados con la misma edad, sexo y FEV1% predicho con pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, se analizaron las funciones pulmonares de los pacientes con antecedentes de TB en relación con sibilancias. La capacidad vital forzada y posbroncodilatador de los pacientes con antecedentes de TB fueron inferiores a los de los pacientes con EPOC(50).

En un estudio descriptivo se analizaron los resultados clínico-radiológicos y el examen funcional de pacientes con diferentes formas de tuberculosis pulmonar. Se detectó síndrome obstructivo de los trastornos de la ventilación en más de

60% de los pacientes con tuberculosis pulmonar. El trastorno ventilatorio tuvo asociación con la extensión de la lesión y la tendencia adquirir una forma crónica con la acción de factores no específicos en los bronquios, donde se puede incluir el tabaquismo, el trabajo en condiciones de polvo contaminado, enfermedades pulmonares inespecíficas concurrentes y bronquios revelados por cambios inespecíficos y estructurales de las vías aéreas periféricas, detectadas por estudio morfológico del material resecado(51).

## **2.5. ANTECEDENTES DE HABER TENIDO TUBERCULOSIS Y DESARROLLAR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.**

Hay información muy general y básica en la literatura sobre el impacto de la EPOC como co-morbilidad en términos de prevalencia, los resultados del tratamiento y el pronóstico de la TB. Situación que se analizó en estudios epidemiológicos que establecen la relación o la evalúan desde la condición de la obstrucción crónica al flujo aéreo, síntomas respiratorios, factores de riesgo como el uso de corticosteroides y el consumo de tabaco como factor influyente tanto para la TB como para la EPOC, Mediadores inmunológicos que afectan al parénquima pulmonar han sido identificados comunes a la patogénesis de ambas patologías entre otros. Los cuales, confirmado por la presentación clínica, muestran evolución de la enfermedad y la mortalidad por EPOC, afectadas por un diagnóstico subyacente de TB. Entre los más recientes tenemos:

Existen estudios que demuestran la obstrucción del flujo aéreo como secuela de la tuberculosis: En Valdivia se realizó un estudio descriptivo con el objetivo de caracterizar la limitación crónica al flujo aéreo secundario a secuelas de tuberculosis (LCFA-TB) en enfermos con esta condición, que nunca fumaron ni tuvieron asma, fueron estudiados mediante espirometría, gasometría arterial y prueba de caminata de 6 minutos, comparados con pacientes EPOC que tenían un grado similar de obstrucción. Se concluyó que los pacientes con LCFA-TB tienen un comportamiento funcional parecido a los pacientes con

EPOC, aunque por el componente restrictivo de su limitación ventilatoria presentan más polipnea y tienden a desarrollar más disnea con el ejercicio(1). En el 2013 se publicó una revisión sistemática que confirma la evidencia de la relación entre haber tenido tuberculosis pulmonar y el desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo en los adultos. La asociación es independiente del consumo de cigarrillos(52).

En estudios que exponen y describen las secuelas producidas por la tuberculosis, se realizó un perfil funcional de Pacientes portadores de secuelas de tuberculosis pulmonar (TB) y pleural en un hospital universitario, con el objetivo la función pulmonar. En cuanto a la TB pulmonar se encontró alteraciones ventilatorias de diferentes grados (I, II, III) concluyendo que la detección temprana y el tratamiento de la tuberculosis contribuyen a reducir el número de casos, así como la incidencia de las secuelas de tuberculosis, mejorando la calidad de la vida de los pacientes con tuberculosis(53).

Estudios que indican factores de riesgo entre ambas patologías, como un estudio de cohorte que se realizó en Taiwán sobre los factores de riesgo para la tuberculosis pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, allí se compararon pacientes con EPOC y sin la enfermedad. aunque el objetivo fue viceversa al nuestro, se concluyó que el mantenimiento de un alto índice de sospecha y supervisión periódicas para el desarrollo de la tuberculosis pulmonar en la EPOC ocurre especialmente en aquellos pacientes que reciben dosis más altas de corticosteroides orales y otros medicamentos para EPOC. Reafirmando la asociación de los corticosteroides con ambas afecciones(54).

La revista CHETS en el 2013, publicó un estudio de cohorte retrospectiva que concluyó el uso corticosteroides inhalados se asocia con un mayor riesgo de TB en pacientes con EPOC. El riesgo es mayor en los pacientes que tienen secuelas radiológicas de la tuberculosis pulmonar previa(55), en Taiwán en el 2010 se realizó un estudio retrospectivo sobre el uso de altas dosis de corticoides inhalados, (CI) se asocia con tuberculosis pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El Análisis multivariado de

regresión de Cox reveló que el uso de altas dosis de CI, y haber tenido tuberculosis pulmonar eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de la tuberculosis pulmonar activa(56).

Chih-Hsin Lee en el 2012 y otros colaboradores realizaron estudio de cohorte, donde investigaron el impacto de la tuberculosis pulmonar y el tratamiento anti-TB en el riesgo de desarrollar EPOC. Se encontró que el impacto de la TB se mantuvo durante seis años después del diagnóstico de tuberculosis y fue significativa en mujeres y en sujetos de edad > a 70 años. Entre los pacientes con tuberculosis, retraso en el tratamiento anti-TB tenía una relación dosis-respuesta con el riesgo de desarrollar EPOC(57). Estos estudios ratifican la relación entre tuberculosis y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En Sudáfrica se realizó un estudio analítico para determinar la prevalencia y los predictores de la bronquitis crónica (recordar que hace parte de la EPOC) en adultos. Se evaluaron predictores sociodemográficos, personales y de exposición incluyen la historia de haber tenido tuberculosis, la exposición doméstica al humo de combustibles, las exposiciones ocupacionales, el tabaquismo y el índice de masa corporal. Se encontró la prevalencia general de la bronquitis crónica fue del 2,3% en hombres y 2,8% en mujeres. El predictor más fuerte de la bronquitis crónica fue la historia de tuberculosis (hombres, odds ratio [OR] 4,9; 95% intervalo de confianza [IC] 02.06 a 09.02; mujeres, OR 6,6, IC 95% 3.7 a 11.9)(58).

Un estudio cohorte realizado en Guangzhou, China, demostró la relación entre Tuberculosis (TB) previa, tabaquismo, y la obstrucción del flujo aéreo (sello distintivo de la EPOC). Después de controlar por sexo, edad, y la exposición de fumar, la mayor asociación fue entre TB previa y obstrucción del flujo aéreo (OR: 1,37; IC 95% 1,13 a 1,67). Además se ajustó por la exposición al tabaquismo pasivo, el combustible de biomasa, y el polvo no alteró la relación. Fumar no modificó la relación entre TB previa y la obstrucción del flujo aéreo. La TB previa es un factor de riesgo independiente para la obstrucción del flujo aéreo (EPOC). Lo que puede en parte explicar la mayor prevalencia de la EPOC en China, sobre todo en los países con una alta carga de TB(59).



Si bien, son insuficientes los estudios que establecen la asociación entre la TB y EPOC, diversos la confirman. Un estudio realizado en el sur de África en mineros reitera que la Tuberculosis puede causar deterioro crónico de la función pulmonar que aumenta gradualmente con el número de episodios de tuberculosis(60). En un estudio de caso publicado por Kakapu en 2011, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se encontró en la radiografía de tórax consolidación en el campo pulmonar derecho superior y medio. La tomografía computarizada de tórax mostró una consolidación del espacio aéreo y lesiones nodulares. Hallazgos radiológicos atípicos para tuberculosis pulmonar(61).

### **3. HIPÓTESIS**

#### **3.1. HIPÓTESIS NULA (HO)**

No existe relación entre haber tenido Tuberculosis Pulmonar (TB) y desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC).

#### **3.2. HIPÓTESIS ALTERNA (HA)**

Existe relación entre haber tenido Tuberculosis Pulmonar (TB) y desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

- Establecer si existe relación entre haber tenido Tuberculosis Pulmonar y el desarrollo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), con el fin de plantear recomendaciones basadas en la evidencia para la práctica clínica.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar los factores de riesgo asociados a la presencia de tuberculosis (TB) y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Revisar anteriores investigaciones, donde se asocie la presencia de tuberculosis con el desarrollo de la Enfermedad Pulmonar Crónica.
- Establecer la asociación entre la Tuberculosis (TB) y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Estimar el riesgo atribuible a pacientes que presentaron antecedentes de Tuberculosis Pulmonar según factores de riesgo asociados a la presencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN**

La presente investigación realizó una revisión sistémica (RS) con el propósito de alcanzar un meta-análisis bajo un enfoque cuantitativo, a fin de identificar la relación entre haber tenido Tuberculosis (TB) y el riesgo de desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Dicha revisión se realizó en estudios observacionales publicados, controlados bajo criterios de inclusión, agrupados por una misma intervención y objetivos del estudio. Mediante un resultado estadístico final y sintetizando la evidencia científica, para permitir un aumento de la precisión de la magnitud del efecto por medio de OR global, se hizo necesario incluir en esta investigación, únicamente estudios observacionales, que tengan poder estadístico y medidas de asociación que permitan agrupar los resultado.

La exhaustiva revisión permitió realizar el Meta-análisis y aprobar la hipótesis alterna. HA: existe asociación entre haber tenido tuberculosis (TB) y desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### **5.2. TIPO DE ESTUDIO**

El presente estudio fue un meta-análisis, con el cual se estableció la relación entre haber tenido tuberculosis y desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica en estudios observacionales analíticos controlados.

La realización de este meta-análisis fue un proceso que inició con un estudio de casos y controles, propuesta aprobada por el comité de investigación de la Universidad CES, para ello se asignó un asesor; luego de realizar la prueba piloto se pudo comprobar los criterios de inclusión para el diagnóstico de la EPOC, los cuales se asumieron según la estrategia GOLD y asociaciones de neumología y tórax, que son ayudas diagnósticas como la espirometría, (FEV1/FEV), y RX de tórax. Era una práctica que no se evidencia

frecuentemente en los hospitales de primer nivel (Hospitales del municipio de Itagüí), se evidencio que los pacientes eran diagnosticados más por clínica y efectos avanzados de la enfermedad, que por ayudas diagnósticas, este estudio decidió hacerse en el municipio de Itagüí ya que por reportes de la DLS y la dirección seccional de Salud de Antioquia este es uno de los municipios con más incidencia en casos de tuberculosis. La pregunta inicial era: ¿la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es factor de riesgo para desarrollar tuberculosis?

Se propuso la recolección de muestras en un hospital de otro nivel de complejidad, donde se tuviera un rápido acceso a estas ayudas diagnósticas, pero se comprobó que cuando los pacientes eran remitidos a un nivel de mayor complejidad, era por lo general en estados muy avanzados o cuando se presentaban exacerbaciones de la enfermedad.

Aunque cambiáramos el orden de la pregunta y la manera de evaluar la relación, se comprobó que no se podía establecer el momento preciso en que se presentó la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, y como tal no era posible establecer la relación de cuál de las dos enfermedades se presentó primero y cuál influía realmente en la otra.

Situación clínica que dificulto estudiar la condición de la EPOC - TB. Pero esta es una situación que no exime al profesional de la salud a tomar decisiones en su ejercicio y exige un constante conocimiento de la permanente información, basada en la evidencia científica. El Meta-análisis es un proceso de síntesis de evidencia científica que, por medio de expresiones de resultados cuantitativos, permite tomar decisiones objetivas. Su metodología permite, luego de una revisión crítica de la información disponible, combinar métodos estadísticos formales, resultados de distintos estudios originales con objetivos y características similares y comparables; de modo que se pueda dar una respuesta definitiva, aun cuando ninguno de los estudios individuales haya podido aportar por separado resultados concluyentes ante una pregunta de investigación concreta(62).

Además se puede aplicar en situaciones cuando se necesite comprobar la consistencia de estudios en los que se ha evaluado una intervención determinada y generar un estimador del efecto, que en principio debe tener mayor poder estadístico que el obtenido en cada estudio por separado. Comprobar la consistencia de los resultados de diferentes estudios sobre una misma intervención en una misma patología, para identificar con mayor precisión los subgrupos de pacientes con posibilidades de responder de manera diferente del promedio a una determinada intervención. Para calcular cuántos pacientes sería necesario incluir en futuros estudios clínicos sobre un problema determinado. Para cuantificar la incidencia de efectos no deseados, que por ser baja, requiere un número elevado de pacientes. Por todo lo anterior expuesto se seleccionó la metodología de Meta-análisis.

### **5.3. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA**

La pregunta surge originalmente por interés personal del tema, además de búsqueda de literatura, apreciación crítica de la bibliografía, análisis de los resultados y aplicabilidad en los pacientes.

Por lo anteriormente expuesto, surge el interés de formularnos la pregunta: ¿Si existe relación entre haber tenido Tuberculosis y desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica?

### **5.4. LOCALIZACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Palabras claves: 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).

Los artículos fueron seleccionados por estrategia de búsqueda, se revisaron las referencias bibliográficas de cada uno de los artículos encontrados por estrategia de búsqueda.

#### **5.4.1. Estrategia de búsqueda**

Para construir la estrategia de búsqueda más exacta para responder la pregunta de investigación, se emplearon palabras claves, términos creativos de algunos títulos y bases de datos: (chronic obstructive pulmonary disease, association, development, chronic airflow obstruction, Risk factors, Infectious, pulmonary tuberculosis, complicated, Clinical characteristics, tuberculosis-destroyed lung, Inhaled corticosteroid, increased risk of TB, risk factors for chronic obstructive pulmonary disease, changes in lung function, respiratory symptoms, The Effect of Pulmonary, Asthma, chronic bronchitis, sequelae, Obstructive ventilatory, disorders in pulmonary, posttuberculous síndrome, Interrelation, Rehabilitation, Prognostic factors, Spirometrics alterations, Bronchiectasis). Se buscó cada término de forma exhaustiva y por separado, se combinaron los términos, en español e inglés, se valoró y se analizó los resultados de las consultas de forma exhaustiva, seleccionando la información más relevante e importante. La búsqueda se realizó en publicaciones a partir de bases de datos electrónicas de Medline, librería Cochrane, Embase y LILACS, sin restricciones.

Finalmente la estrategia de búsqueda más exacta, relevante y que dio la respuesta más exacta a la pregunta de investigación fue:

(%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].

#### **5.4.2. Criterios de inclusión**

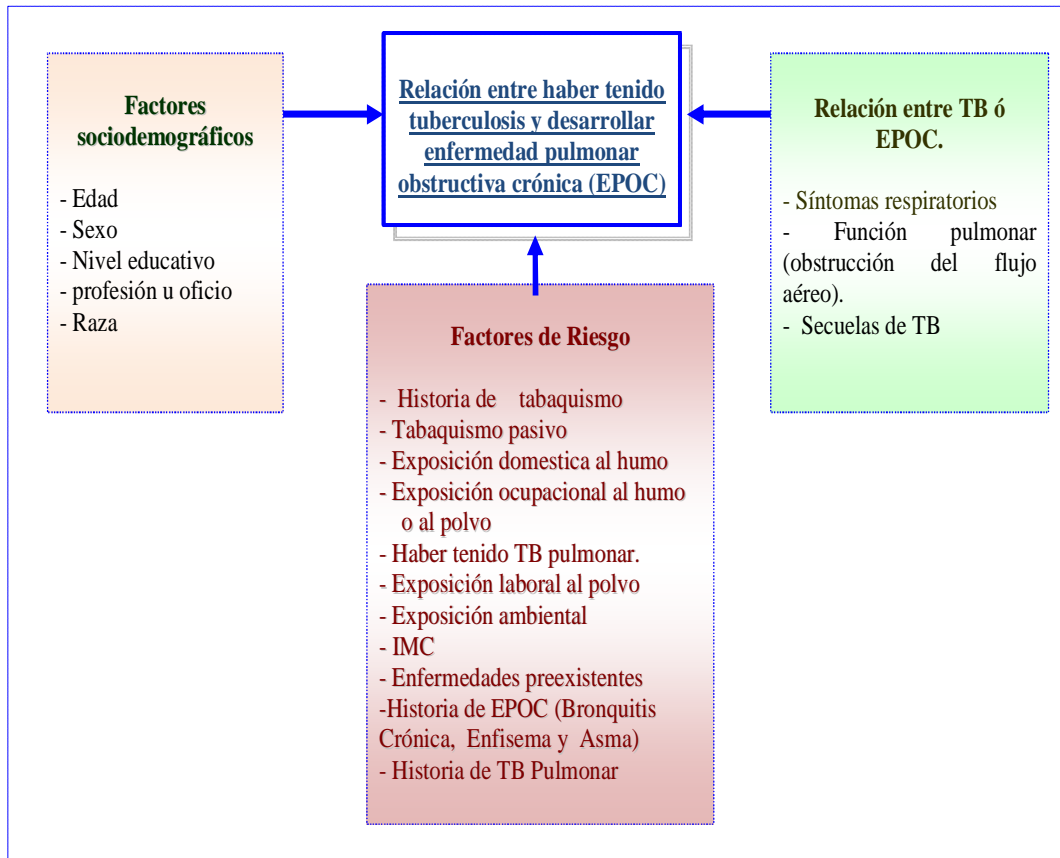
Se incluyeron estudios sistémicos observacionales (Cohorte, Casos y Controles y Meta-análisis) sin restricción de idioma, ni año, donde los pacientes tenían las siguientes características: Mayores de 15 años, sin antecedentes ni diagnóstico de EPOC (bronquitis crónica, enfisema y asma), con historia de TB pulmonar con cura bacteriológica, tratamiento completo e indiferente del número de episodios que se hayan presentado la enfermedad, en caso de tener factores de riesgo para EPOC (tabaquismo, exposición ambiental, domestica, laboral a humo o polvos) se halla ajustado o controlado la variable, no estar recibiendo tratamiento con corticosteroides, no presentar enfermedades preexistentes, ni secuelas diagnosticadas por tuberculosis.

#### **5.4.3. Criterios de exclusión**

Se excluyeron estudios sistémicos observacionales que incluyeron en su muestra pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento o tenían TB pulmonar activa, multidrogorresistente al tratamiento de la TB, con otras co-mortalidades como: VIH, diabetes, artritis o enfermedad renal (en estadios avanzados), TB extrapulmonar.



## 5.5. DIAGRAMA DE VARIABLES



## 5.6. TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	CARACTERIZACIÓN	TIPO	OPERACIONALIZACIÓN
Edad	Años cumplidos	Razón	##
Sexo	Algunas variables se analizaron por sexo.	Nominal	1. Femenino 2. masculino
Nivel educativo	Qué tipo de estudio tiene completo	Nominal	1. < Primaria 2. Secundaria 3. Superior >
Profesión u oficio	Actividad que sea factor de riesgo para enfermedades pulmonares.	Nominal	Si__ cual_____(texto) No__
Raza	Grupo étnico al que pertenece	Nominal	1. Africano 2. Mestizo 3. Blanco 4. Asiático

<b>VARIABLE</b>	<b>CARACTERIZACIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>OPERACIONALIZACIÓN</b>
Historia de tabaquismo	Antecedentes o frecuencia de consumo de cigarrillo	Nominal	5. Nunca 6. Ex fumador 7. <10 8. 10 ó 29 9. > o igual 30
Tabaquismo Pasivo	Exposición frecuente al tabaco	Nominal	1. Si___ 2. No___
Exposición doméstico.	Exposición al humo según la forma de cocción de los alimentos.	Nominal	1. Electricidad 2. Parafina 3. Madera 4. Carbón
Exposición Ocupacional	Exposición en el sitio de trabajo al humo o polvos.	Nominal	1. Nunca 2. En alguna ocasión > 1 año. 3. Constante
Exposición ambiental	Exposición frecuente a contaminación ambiental	Nominal	1. Si___ 2. No___
Índice de Masa Corporal	Según estándares del índice de masa corporal en que rango se encuentra.	Nominal	1. Peso normal 2. Sobrepeso 3. Obeso 4. Bajo peso
Enfermedades pre-existentes	Enfermedades de base que se presenten y especificar cuál.	nominal	1. Si__ cual_____ 2. No___
Historia de EPOC	Si actualmente tiene EPOC.	Nominal	1. Si___ 2. No___
Antecedentes de Bronquitis Crónica	Antecedentes de la enfermedad.	Nominal	1. Si___ 2. No___
Antecedentes de Enfisema	Antecedentes de la enfermedad.	Nominal	1. Si___ 2. No___
Antecedentes de Asma	Antecedentes de la enfermedad.	Nominal	1. Si___ 2. No___
Antecedentes de TB Pulmonar	Antecedentes de la enfermedad y número de episodios que la ha sufrido.	Nominal	a. Nunca b. 1 episodio c. 2 episodios d. 3 episodios e. 4 > episodios
Recibió tratamiento completo	En caso de haber presentado la enfermedad si recibió el tratamiento completo o se encuentra en él.	Nominal	1. Actualmente___ 2. Completo___ 3. Incompleto___
Secuelas de TB	En caso de haber presentado tuberculosis. Si le han diagnosticado algún tipo de secuela.	Razón	1. No presenta___ 2. Hallazgos radiológicos___ 3. Obstrucción del flujo aéreo___ 4. Otras_____(texto)

## 5.7. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Cuando se tuvo construida la base sistemática de datos en EXCEL, con los estudios hallados y seleccionados, se pasó a leer el abstract o resumen del texto, con el propósito de verificar que se cumplieran 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 se tenía alguna incertidumbre se verificaba su inclusión con el otro investigador. A los artículos que cumplían los criterios se les realizó una lectura completa. La presente investigación prestó un detallado interés en la metodología, para verificar el criterio de elegibilidad y valores estadísticos.

Al ser evaluada la calidad de los estudios y el cumplimiento de los criterios de inclusión, finalmente nos quedaron 4 estudios para incluir en el Meta-análisis. A los cuales, se les evaluó la calidad estructural, por medio de la aplicación de la declaración de la iniciativa de sistemas de puntuación STROBE, el cual por literatura recomienda asignar una puntuación no menor del 80%. El instrumento consta de 22 puntos, donde se esperaba que mínimo se cumplieran 18, con el fin de cumplir el 80%. De nuestros estudios, todos obtuvieron una calificación > del 80%.

El sistema STROBE consta de una lista de verificación de 22 puntos. Dieciocho de los puntos se aplica a los tres diseños: cohorte, casos y controles y transversales, mientras que los otros cuatro son específicos según la metodología. Son los puntos que aparecen en el listado en asterisco, los cuales indican que la información se debe dar por separado para los estudios de casos y controles, y para los grupos expuestos y no expuestos en los estudios de cohortes y transversales. Por esta razón se determina un valor del 80%, es decir de 22 puntos se cumplen 18. (63) .

Posteriormente mediante la herramienta de lectura crítica Caspe, se realizó un análisis de los cuatro artículos dependiendo del tipo de estudio. Se empleó el

instrumento de estudios de cohorte y casos y controles, logrando analizar y evaluar de forma rigurosa aspectos metodológicos, resultados, reproducibilidad de los estudios. Los cuatro artículos cumplieron de forma adecuada con el análisis.

Logrando evaluar la sensibilidad e influencia individual de cada uno de los artículos y permitiéndonos controlar posibles sesgos por estudios con escasa calidad metodológica, trabajos no publicados o que no cumplan estrictamente los criterios de selección, o un estudio que tenga más peso en el meta-análisis que otro y altere el resultado global.

## **5.8. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE LOS DATOS**

Se identificaron inicialmente los estudios mediante una búsqueda exhaustiva y con rigor por estrategia de búsqueda, determinando títulos que sugerían una potencial relevancia y relación con el objeto a investigar, luego a estos artículos se les hizo la respectiva revisión con el propósito de realizar una búsqueda exhaustiva del tema, cada uno de los investigadores lo hizo por separado después se realizó de manera conjunta, depurando e interrelacionando ambos datos. Constantemente los investigadores estaban en comunicación atentos a la información que se fueran a ingresar a la base de datos.

Se realizaron tablas de resumen en EXCEL que contienen: nombre de los autores, año de publicación, título y conclusión de pertinencia. (Anexo 1.) Resumiendo la evidencia durante todo el proceso de la investigación, se filtró y se depuró la información constantemente para no repetir estudios, autores que han publicado en varias ocasiones sobre un mismo tema, sub-muestreos, recopilaciones de literatura que fortalecen el marco teórico pero no cumplen criterios de inclusión entre muchos otros sucesos que se pudieron intervenir oportunamente. Además de que ambos investigadores estaban en contacto constante con la tabla de datos y cada vez que se ingresaba información era evaluada por ambos, se analizaba su pertinencia, reproducibilidad y finalmente

era avalada por ambos investigadores. En caso de un desacuerdo un tercer investigador resolvería la situación.

Aunque en los resultados finales existe una alta heterogeneidad, los estudios incluidos en el meta-análisis tuvieron homogeneidad estadística, sólo se encontró un estudio que evaluaba la pregunta de investigación inversa pero de igual forma era estadísticamente homogéneo y positivo.

Para el acceso de los estudios en PDF. Se contó con la fortaleza de que ambos investigadores laboramos en universidades (UPB . CES), por tal motivo se tuvo amplio apoyo de redes de biblioteca para el adquirir los PDF que en ocasiones no estaban disponibles.

## **5.9. ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS**

Para realizar el análisis y presentación de resultados se emplearon tablas resumen de los artículos incluidos en el Meta-análisis, la cual describe de forma individual: país, nombre, autores, año, diseño metodológico y medida de asociación OR.

Los estudios descartados se describen el proceso en el flujograma y se especifican las causas de exclusión.

Se realizó gráfico Fonnelpot, Foresplot global e individual por diseño metodológico y Metra-regresión, los cuales se especificarán a continuación:

Para ser aceptado para el análisis, un estudio de la relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC además de cumplir los criterios de inclusión, tenía que ser un estudio observacional sistematizado que evaluara las secuelas de la tuberculosis pulmonar curada y su efecto con la EPOC. De los estudios con esta condición se realizó la extracción de las variables las cuales fueron seleccionadas por ambos investigadores en consenso.

El análisis de los datos del Meta-análisis se realizó en dos etapas una cualitativa y una cuantitativa.

Meta-análisis cualitativo: Se realizó la evaluación y validación mediante una exhaustiva búsqueda, localización, selección de los estudios por medio de una estrategia de búsqueda, cumpliendo a cabalidad con los criterios de inclusión y evaluando la calidad de los mismos, a cada estudio de forma individual se le realizó una exploración estructural e integral por medio de lecturas críticas, analíticas y se aplicaron los instrumentos STROBE y CASpe, permitiendo análisis y comparación entre los estudio, observando que ninguno tuviera más peso o influencia que otro y controlando sesgo de selección al ser incluidos en el Meta-análisis.

A pesar de la heterogeneidad estadística, hubo homogeneidad cualitativa de los estudios desde factores identificables con la estrategia  $\%RICO+$ . La cual se utilizó en la construcción de la pregunta de investigación, en la definición de los criterios de inclusión, exclusión, localización y selección de los estudios sistematizados, se emplearon preguntas  $\%RICO+$  que permitieron la elección de la mejor evidencia científica.

Descripción de la estrategia  $\%RICO$

(P) Paciente: Personas mayores de 15 años con antecedentes de haber tenido tuberculosis pulmonar con cura bacteriológica. Es decir con BK negativo después de finalizado el tratamiento. En el momento de iniciado el estudio pueden ser portadoras o no de las secuelas producidas por la tuberculosis, como son cambios en la función respiratoria o presentar hallazgos radiológicos. No pueden estar actualmente recibiendo tratamiento con corticosteroides para intervenir las secuelas producidas por la tuberculosis u otra enfermedad o tener enfermedades de base que agudicen las secuelas.

Pacientes con EPOC que hayan tenido o no antecedentes de tuberculosis pulmonar.

(O) Intervención: Cualquier tipo de secuela presentada por la tuberculosis en la función pulmonar que contribuya a la obstrucción del flujo aéreo. Pacientes con EPOC que hayan tenido antecedentes de tuberculosis pulmonar.

(O) %Outcomes+ Si existe relación entre haber tenido tuberculosis y desarrollar Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica.

Se realizó primero el análisis cualitativo antes de realizar el análisis estadístico.

Para cuantificar los efectos se definió el riesgo relativo o el valor del odds ratio (OR), ya que el tipo de respuesta que se espera es binaria: si existe o no relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC. La medida de asociación de los estudios de Cohorte (RR) me permite obtener el OR y reportar un resultado global (OR) sin alterar los resultados del meta- análisis. Se presentaron los resultados en el gráfico de *Odds ratio* (Gráfico Foresplot) de cada estudio incluido, con su respectivo intervalo de confianza del 95% y el valor obtenido, combinando todos los estudios con su correspondiente intervalo de confianza e incluso lo realizamos excluyendo cada uno de los estudios y volviéndolos a incluir y no se alteró el resultado.

Debido al número de estudios y por ser una respuesta binaria como se mencionó se determinó la prueba estadística índice de consistencia  $I^2$  (I-squared), para verificar la existencia de heterogeneidad, el cual se reportó en el gráfico FORES-PLOT el cual nos dio un panorama visual de los estudios incluidos, como el año de publicación, medida de asociación, índice de confianza, peso, y la medida estadística  $I^2$ .

Se decidió emplear el modelo matemático de efectos fijos ya que este se asume cuando todos los estudios dan el mismo efecto verdadero, como es nuestro caso la variabilidad se debe a un efecto aleatorio.

Debido a la alta heterogeneidad se realizó el gráfico de Fonnell plot, mostrando una representación gráfica que permitiera la inspección visual de la magnitud de la variabilidad entre estudios. Permittiéndonos descartar el sesgo de

publicidad y descartar diferencias fundamentales entre los estudios, Así mismo se realizó un meta-análisis por subgrupos según diseño metodológico y Meta-regresión por ocupación y tipo de estudio.

En cuanto a la sensibilidad como se amplió anteriormente, esta se evaluó por medio del análisis cualitativo, evaluando la calidad de los estudios, el grafico Foresplot muestra características del resultado y la realización del Meta-análisis según el número de estudios incluidos, se realizó por separado según metodología (Cohorte . Casos y controles).

Se obtuvo la medida de impacto potencial riesgo atribuible que se estimó para la medida de asociación de OR(54)(64). Mediante la fórmula:  $OR \cdot 1 / OR$ .

#### **5.10 RIESGO DE SEGOS DE LOS ESTUDIOS**

Se controló el sesgo de publicación y selección.



## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El desarrollo de esta propuesta investigativa está basada en los principios básicos de la ética: respeto por la autonomía de las personas, beneficencia y justicia. De acuerdo con la resolución número 008430 de 1993 de la república de Colombia, expedida por el Ministerio de Salud y tal como dicta el título II, capítulo 1, artículo 11 esta es una investigación sin riesgo, no se realizará ningún tipo de manipulación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los encuestados.

- **RESPECTO POR LA AUTONOMÍA DE LAS PERSONAS**

En este tipo de proyectos, gracias a su metodología no se tiene ningún tipo de contacto con muestra, por tal motivo no necesita consentimiento informado de participación de pacientes, sin embargo, si involucra elementos que incluyen la autonomía de los autores de los artículos seleccionados o empleados como marco teórico, dicha bibliografía será respetada a cabalidad y previamente citada.

- **BENEFICENCIA**

El propósito de la investigación es generar conocimiento que permita crear y fortalecer estrategias de intervención y prevención de la salud, por ello se verán beneficiados no sólo los académicos, sino también la ciudadanía en general pues esta relación permite prever posibles complicaciones.

- **JUSTICIA**

En la selección de artículos epidemiológicos se garantizan los mismos criterios de elegibilidad para la selección de los artículos de las diferentes bases de datos, de igual forma el informe final que se logre será de acceso a todos los individuos interesados en el estudio, lo cual podría servir de apoyo a futuras investigaciones.

## 7. RESULTADOS

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

### **Descripción de la selección de los artículos.**

Se identificaron por la primera estrategia de búsqueda: 2078 artículos y por la segunda: 32 artículos, los cuales se revisaron por título y abstract quedando 190 artículos que mostraban relevancia con el tema, le daban respuesta a nuestra pregunta de investigación y aparentemente cumplían criterios de inclusión. (Anexo 1).

De los 190 artículos se descartaron por metodología: 89 que eran descriptivos, 46 eran revisiones de literatura, 17 estudios de caso, y 1 revisión sistemática. Para un total de 153 artículos excluidos 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 no daban respuesta a la pregunta de investigación 8, no cumplían a cabalidad con los criterios de inclusión 24. Para un total de 61 artículos excluidos.

Finalmente nos quedaron 5 artículos de los cuales uno era un sub-muestreo de un artículo que ya se había incluido, lo que deja un total de 4 artículos de los cuales se describen país, nombre, autores, año diseño metodológico, tamaño de la muestra y medida de asociación OR. (Tabla 1).

De los cuatro artículos como se mencionó se reportó como medida de asociación el OR. En los estudios de Cohorte con los datos en tablas de contingencia de 2 x 2 se obtuvo el OR.

Por ser una respuesta binaria, de incidencia desconocida, y ser estudios observacionales analíticos los cuales podían compartir una misma medida de

asociación de disparidad se estandarizo como medida de asociación el Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

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 diez años, el más antiguo es del 2004 y el más reciente del 2012, las muestras son grandes lo cual da más precisión, el menor número fue 3687 y la mayor de 25.849. Las pruebas diagnósticas para EPOC y TB empleadas por 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 a nivel mundial. Además, siendo el tabaco la más importante causa de EPOC, fue una de las variables por las que se ajustó en los artículos. Confirmando la TB como factor de riesgo independiente para el desarrollo de la EPOC.

El diseño metodológico fue de casos y controles y de cohorte, pero situación que a la vez fue favorable ya que ambas metodologías tuvieron casualmente la misma cantidad de estudios, por decirlo de alguna forma el mismo peso metodológico, situación que se comprobó al realizar el meta-análisis por diseño metodológico (Grafico 4) dando como resultado de igual forma una medida global positiva situación encontrada en el Meta-análisis general donde se incluyeron todos los artículos.

Después de controlar el sesgo de publicidad e incluso de buscar en literatura gris, buscando artículos que por alguna razón de 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 tuberculosis (TB) y desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e integraron cuantitativamente el dato, cumpliendo a cabalidad con los criterios de inclusión de nuestra investigación.

**Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el Meta-análisis.**

<b>País</b>	<b>Nombre</b>	<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Diseño</b>	<b>N-</b>	<b>OR</b>
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	3687	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	8066	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

**Gráfico 1. Flujograma**

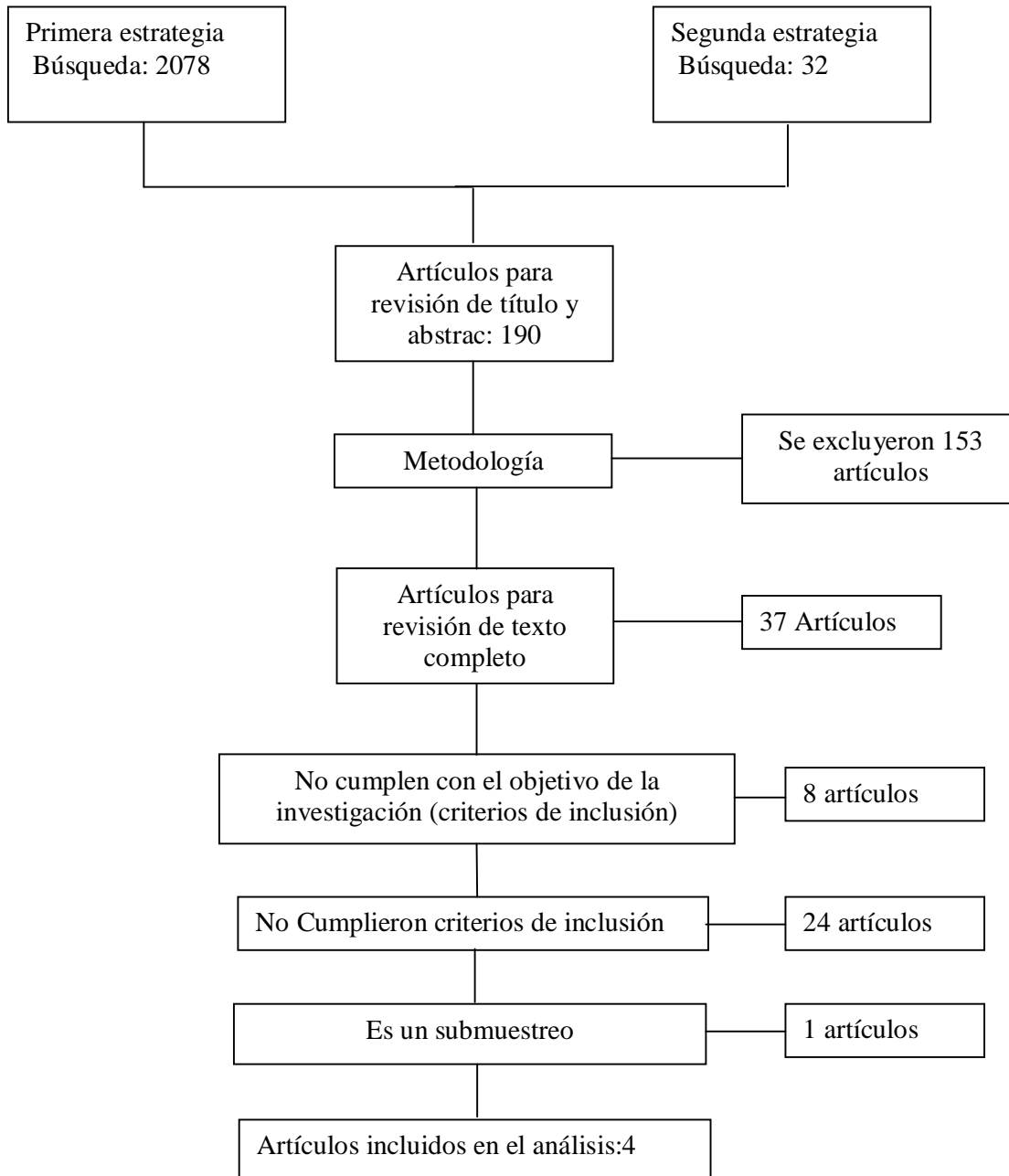


Gráfico 1: (Foresplot) En el eje  $\%$  se representó la medida del efecto y en el eje  $\%$  se encuentran criterios como autor, fecha, el resultado de la medida de asociación, su respectivo intervalo de confianza y el peso de cada estudio. En la parte inferior se integran cuantitativamente las medidas de asociación de cada uno de los artículos, combinando los resultados estadísticos para realizar el proceso de síntesis de los estudios que tuvieron concordancia con la relación entre haber tenido tuberculosis y desarrollar Enfermedad Pulmonar. Si no se hubiera alcanzado el meta-análisis se procedería a realizar una revisión sistemática rigurosa de la información.

Se puede concluir respecto al gráfico de foresplot que la medida de asociación de todos los artículos fue positiva, los estudios incluidos tienen pesos proporcionalmente muy similares de: 24.64, 25.36, 25.81, 24.19 respectivamente, para un valor final del 100%, con esto podemos concluir que ninguno 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 fortaleciendo la sensibilidad.

El OR Global fue de 3.31 estadísticamente significativo con un intervalo de confianza IC 95% (1.88 y 5.84) lo que nos permitió confirmar la conclusión que existe relación entre haber tenido Tuberculosis Pulmonar (TB) y desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

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 pudimos rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ): No existe asociación entre haber tenido Tuberculosis y desarrollar Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica.

Se empleó el modelo efectos aleatorios por la heterogeneidad estadística la cual 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 nos permitió combinar los resultados y obtener una medida de asociación global.

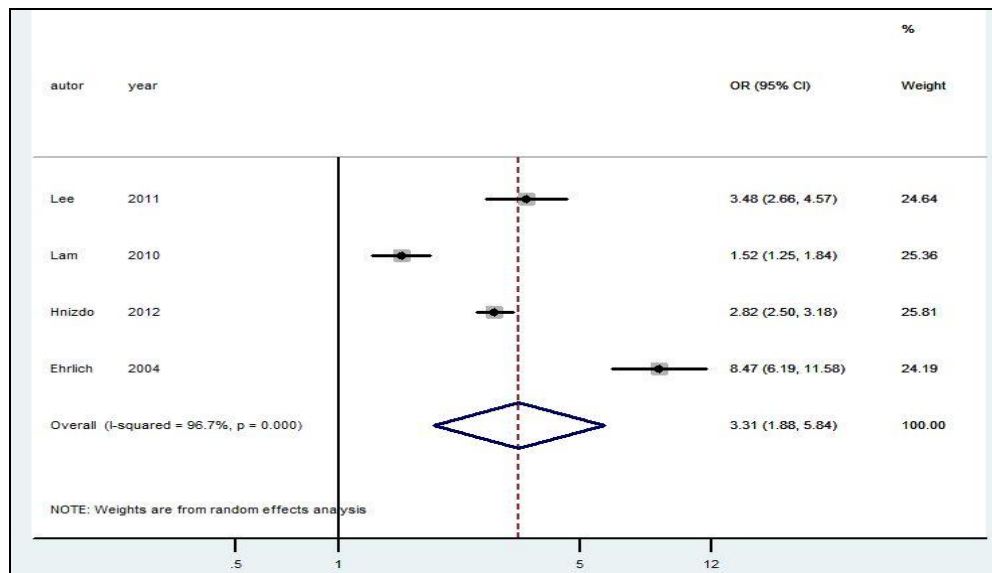
Dicha variabilidad mayor que la espera puede ser por el azar o por las diferencias planteadas entre los estudios.

Se controló el sesgo de selección, con una exhaustiva búsqueda sin ninguna limitación que incluyera todo tipo de resultados positivos como negativos, debido al azar solo se encontraron resultados positivos o que establecieron la relación viceversa. También se controló el de publicidad aunque el número de estudios fue pequeño se realizó el gráfico funnel plot, el representa la magnitud del efecto (OR) frente a la medida del tamaño como es el error estándar. Se obtuvo puntos que se distribuyen simétricamente en torno a la estimación global del efecto, lo que es indicativo de ausencia del sesgo.

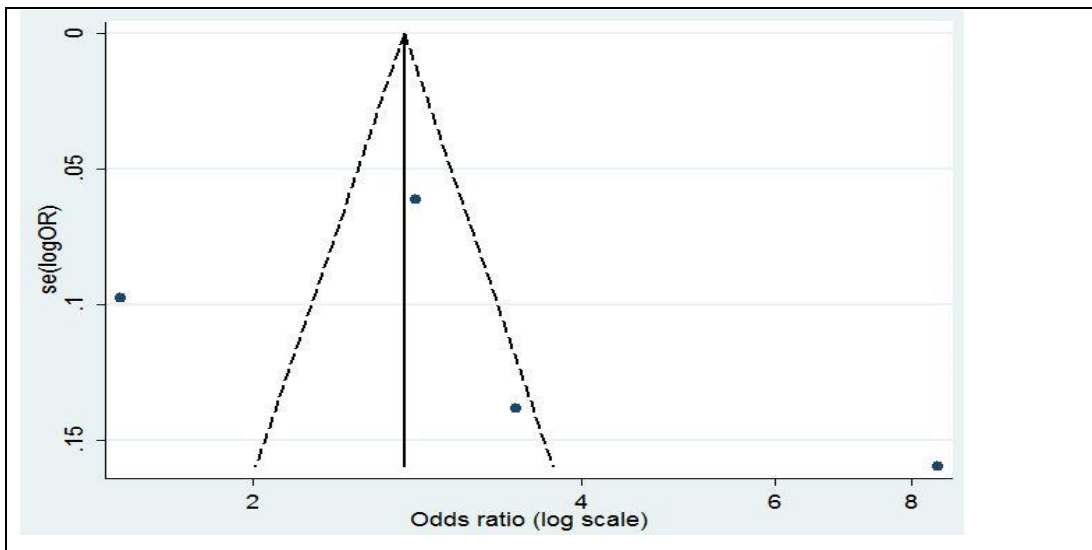
**Riesgo atribuible Proporcional: OR . 1 / OR: 3.31 . 1/ 3.31: 0.69 (69%)**

El 69% de los casos de EPOC en pacientes con antecedentes de haber tenido Tuberculosis, fueron por causa de la TB.

## Gráfico 2. FORESPLOT

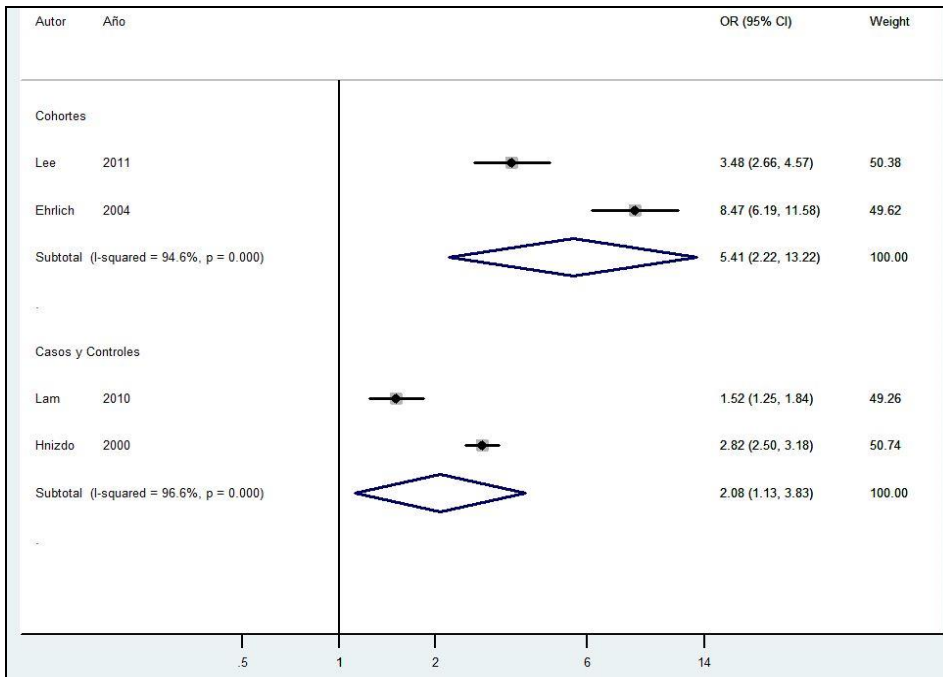


**Gráfico 3. FONNEL PLOT**



**Gráfico 4. Foresplot por tipo de estudio**





**Tabla 2. Meta-regresión**

<b>LogOR</b>	<b>Exp (b)</b> <b>[ 95% Conf. Interval]</b>	<b>Std. Err</b>	<b>t</b>	<b>P&gt;   t  </b>
Ocupación	1.861442 .0000294	1.619716 117893.5	0.71	0.605
Tipo-estudio	.2800792 .0000178	.2130408 4412.622	-1.67	0.343

## 8. DISCUSIÓN

Esta investigación nos permitió confirmar la relación entre haber tenido tuberculosis Pulmonar (TB) y desarrollar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como se menciona, todos los estudios seleccionados fueron positivos, situación que se desconocía pero que logró generalizar los resultados de cada uno de los estudios individuales, es decir, permitió presentar una mayor validez externa ya que las muestras de los distintos estudios no provienen de la misma población. A si mismo aumentar la potencia estadística, incrementar la capacidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas, aumentar la precisión en la estimación del efecto, a través de intervalos de confianza más estrechos, valorar discrepancias entre los resultados de distintos estudios y sugerir hipótesis explicativas de la amplia heterogeneidad, igualmente esta metodología es menos costosa y plantea menores problemas logísticos que la realización de un ensayo clínico aleatorizado con una gran muestra de pacientes(62).

Existen pocos estudios de pacientes con secuelas de tuberculosis, se desconoce el número de pacientes, y el número de profesionales para tratar estas complicaciones es muy limitado. Situación que ha despertado el interés de muchos autores a investigar el tema, incluso muchos describen la enfermedad pulmonar obstructiva como la secuela con mayor frecuencia encontrada en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar, y la intensidad generalmente varía de acuerdo con la extensión de la lesión(53).

Tanto la EPOC como la Tuberculosis son enfermedades con una alta carga global. La relación entre ambas enfermedades agrava la situación, la cual se ha considerado desde aspectos en común como el tabaquismo, según informes e investigaciones se ha sugerido como el principal factor de riesgo para la obstrucción del flujo aéreo (EPOC) también se asocia con una mayor incidencia y mortalidad por tuberculosis(59). 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 (58) (46). Otros estudios se suman, incluso si se trata de

otros cofactores como el uso de corticosteroides (41). Un estudio realizado en China demostró que la reducción del consumo de tabaco, los combustibles sólidos puede reducir sustancialmente las predicciones de la EPOC, la carga del cáncer de pulmón y contribuir al control eficaz de la tuberculosis(11).

Las secuelas que presentan los pacientes con antecedentes de TB son principalmente pulmonares como cambios en los lóbulos implicados, engrosamiento pleural, disminución de la capacidad vital forzada (FVC), alteración del volumen espiratorio forzado en 1s (FEV (1)), FEV (1) / FVC, dando como respuesta el aumento de exacerbaciones por año elevadas con respuestas broncodilatadoras, disminuyendo con las exacerbaciones la función pulmonar, produciendo así disminución progresiva del flujo aéreo. (EPOC)(44) Siendo la obstrucción del flujo aéreo la secuela final para desarrollar EPOC, situación encontrada en varios estudios que reiteran la relación.

La TB avanzada finalmente produce destrucción del parénquima pulmonar y este daño causa la obstrucción crónica del flujo aéreo. Situación como se indicó se presenta en los pacientes con EPOC manifestando complicaciones crónicas por la obstrucción del flujo aéreo, similitud confirmada en varias investigaciones. En Corea se investigó a pacientes con destrucción del parénquima pulmonar debida a la TB, se encontró que la manifestación clínica más frecuente en estos pacientes fue la obstrucción del flujo aéreo(50). (48). Otra realizada en Lima, Perú confirmó que el patrón obstructivo sin reversibilidad a broncodilatadores fue la alteración espirométrica más frecuente encontrada en pacientes con secuela de tuberculosis pulmonar(42).

Otras secuelas de la TB, son las bronquiectasias, las cuales se produce 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: en su investigación confirma la relación entre bronquiectasias y limitación funcional en la Tuberculosis Pulmonar Curada(2), incluso desde años atrás se tenía clara la relación como lo publicó Davin Salkin en 1950 en la revisión de literatura encontramos que se describe las bronquiectasias como causantes de cambios anatómicos en la

estructura pulmonar, agudizando los síntomas y la evolución de la TB, contribuyendo al desarrollo de secuelas más crónicas como la obstrucción del flujo aéreo(43). 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 secuela común de la tuberculosis pulmonar crónica, en general, afectan los lóbulos superiores, es el 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 pulmonar(65).

La tuberculosis pulmonar como un factor que contribuye a la etiología de la EPOC es objeto de debate, la mayoría de la evidencia epidemiológica sugiere una asociación positiva entre haber tenido tuberculosis y la presencia obstrucción crónica del flujo aéreo en adultos(66). Pero todavía la evidencia es escasa y se debe extender con investigaciones con poder estadístico.

Lee, en un estudio de casos y controles establece la relación entre haber tenido TB y desarrollar EPOC en un país con una alta carga de tuberculosis como Corea, determinó que el antecedente de TB es un factor de riesgo independiente para la EPOC, con un odds ratio ajustado [OR] = 2,56 IC [95% 1,84-3,56] tras ajustar por sexo, edad y antecedentes de tabaquismo. El antecedente de TB era todavía un factor de riesgo (OR ajustada = 3,13 [IC del 95% 1,86 a 5,29]), incluso si la lesión es mínima la TB puede ser una causa importante en los no fumadores(27).

Lam, Confirmó en un estudio de cohorte en China que el antecedente de haber tenido TB es un factor de riesgo independiente para la obstrucción del flujo aéreo, después de controlar por sexo, edad, y la exposición de fumar, el antecedente de TB permaneció independiente asociado con un mayor riesgo de desarrollar obstrucción del flujo aéreo (odds ratio 1,37; IC 95%, 1,13 a 1,67). Además de ajustar por exposición al tabaquismo pasivo, el combustible de biomasa, y el polvo no alteró la relación e incluso sugiere que esta situación en parte puede explicar la mayor prevalencia de la EPOC en este país (59).

Hnizado en un estudio de Cohorte en el sur de África concluyó: La TB puede causar deterioro crónico de la función pulmonar que aumenta gradualmente con la número de episodios de tuberculosis(60). Finalmente Ehrlin, en un estudio de casos y controles evaluó 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 historia de la tuberculosis (hombres, odds ratio [OR] 4,9; 95% intervalo de confianza [IC] 02.06 a 09.02; mujeres, OR 6,6, IC 95% 3.7 a 11.9)(58).

Otros Autores de igual forma han confirmado la relación entre TB y EPOC mediante estudios descriptivos. Evfim'evski , describió los cambios en la mecánica respiratoria en el enfisema post-tuberculosis encontrando reducción de la ventilación, cambios en las propiedades elásticas de los pulmones y anatómicos confirmados por RX de tórax (67). Sakuma, describió la desaturación de oxígeno durante el sueño en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar en comparación con pacientes con EPOC. Fue mucho mayor en los pacientes con secuelas de TB(68). Sovoleva en pacientes con bronquitis crónica (EPOC) encontró un alta prevalencia de antecedentes de tuberculosis pulmonar(69). Giancaspro evaluó 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(70)(71)(72).

Diferentes autores han reportado estudios de caso que fortalecen la relación entre el antecedente de haber tenido tuberculosis pulmonar y desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica algunos de estos son: Moneger(73), Prats(74), Snider (75).

Es importante mencionar que en la literatura encontrada no había ningún meta-análisis sobre la asociación de haber tenido TB y desarrollar EPOC, por lo que se supone este es el primero que se realiza, lo cual es de 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 importancia de interponer y proponer intervenciones oportunas y satisfactorias para la situación.

## 9. LIMITACIONES

Las técnicas meta-analíticas pueden presentar ciertas limitaciones propias de su metodología, las cuales se conocían desde el inicio de la investigación, y como tal 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, dificultando la obtención de una medida de asociación.

Se puede caer en el error de pensar que los artículos incluidos en el meta-análisis pueden estar 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, su aceptación por buenos especialistas avala su utilidad para integrar resultados de los numerosos estudios que pueden encontrarse 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.

## 10. CONCLUSIONES

- La tuberculosis en términos de relación con la EPOC presenta similitudes que favorecen la relación. Confirmando lo encontrado en la literatura. El órgano blanco de afección son los pulmones, a pesar de las estrategias de gestión en salud, llevan una importante carga en términos de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El consumo de tabaco juega un papel importante como lo demuestran estudios que corroboran que el tabaquismo empeora el panorama tanto de la TB como de la EPOC. Posteriormente el desarrollo de la obstrucción crónica del flujo aéreo como una secuela de tuberculosis y diagnóstico de la EPOC.
- Se estableció que existe relación entre haber tenido tuberculosis (TB) y desarrollar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), se demostró que el antecedente de TB es un factor de riesgo independiente para desarrollar EPOC, sugiere que las secuelas dejadas por la TB son un factor importante para adquirir EPOC.
- El riesgo atribuible proporcional en expuestos es de 69%. Es decir que el 69% de los casos de EPOC en los pacientes con antecedentes de haber tenido tuberculosis se debe a la TB.



## Bibliografía

1. Patricio Jiménez P. Vivianne Torres G. Paula Lehmann F. Elisa Hernández C. Mauricio Álvarez M. Mónica Meneses M. Limitación crónica al flujo aéreo en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar. Caracterización y comparación con EPOC. *Rev. chil. enferm. respir.* 2006; 22 (2): 98-104.
2. Uribe A, Molina G, Resurrección V, Figueroa M. Bronquiectasias y limitación funcional en la tuberculosis pulmonar curada. *Fac Med Lima.* 2000; 61(4): 309-14.
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. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Google Académico [Internet]. Ginebra: OMS; 2013 [citado 13 de agosto de 2013]. Recuperado a partir de: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf).
5. Baig IM, Saeed W, Khalil KF. Post-tuberculous chronic obstructive pulmonary disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010; 20(8): 542-4.
6. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Roig JS. Causas de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(Supl 4):8-13.
7. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis: nota descriptiva número 104. [Internet]. Ginebra: OMS; 2013 [citada 25 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/.T>.
8. Silva R. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Mirada actual a una enfermedad emergente. *Rev Médica Chile.* 2010; 138(12): 1544-52.
9. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2001; 37(6): 297-316.

10. Melgarejo Pomar IG. Prevalencia de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en hospitales y clínicas de La Paz (2000-2004). *Biofarbo*. 2008; 16: 77-83.
11. 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): 1473-83.
12. Van Zyl-Smit RN, Brunet L, Pai M, Yew WW. The convergence of the global smoking, COPD, tuberculosis, HIV, and respiratory infection epidemics. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24(3): 693-703.
13. Lopez Jose Luis, Campos, Calero Carmen. Infectious causes of chronic obstructive pulmonary disease: «TB or not TB, that is the question». *Respiration*. 2013; 86(1):15-6.
14. Van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35(1): 27-33.
15. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 [citado 21 de agosto de 2013];163(5). Recuperado a partir de: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>.
16. Ministerio de la protección social, Republica de Colombia. Guía 11 Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. [Internet]. 2010 [citado 21 de diciembre de 2013] Recuperado a partir de: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/TB/guia.pdf>.
17. Muiño A, López Varela MV, Menezes AM. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus principales factores de riesgo: proyecto platino en Montevideo. *Rev Médica Urug*. marzo de 2005; 21(1): 37-48.

18. Celli BR, MacNee W cm, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23(6): 932-46.
19. Education for health. Media Backgrounder: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Copd uncovered*. Recuperado a partir de: [http://www.educationforhealth.org/data/files/COPD\\_backgrounder\\_sept11.pdf](http://www.educationforhealth.org/data/files/COPD_backgrounder_sept11.pdf).
20. Stoloff SW. Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting: focus on the role of spirometry and bronchodilator reversibility. *J Fam Pr.* 2011; 60(4 suppl): S9-16.
21. Lessells RJ, Cooke GS, Newell M-L, Godfrey-Faussett P. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics: Establishing an Evidence Base Around the Public Health Impact. *J Infect Dis.* 15 de noviembre de 2011; 204(Suppl 4): S1187-95.
22. Yanez del V Á. Tuberculosis en inmigrantes: Situación Chile-Perú. *Rev Chil Enfermedades Respir.* septiembre de 2010; 26(3): 161-4.
23. Salud M de. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Ministerio de Salud, Dirección General de Salud Bogotá^ eD. C DC; [Internet]. 2000 [citado 21 de diciembre de 2013] Recuperado a partir de: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Protocolos%20de%20Vigilancia%20en%20Salud%20Publica/Tuberculosis.pdf>.
24. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology.* 2010; 15(4): 623-8.
25. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *CHEST J.* 2007; 131(6): 1817-24.
26. Chakrabarti B, Calverley PM, Davies PD. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2(3): 263.

27. 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): 268-73.
28. Chakrabarti B, Calverley PM, Davies PD. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2(3): 263-272.
29. Quintas AM. Tabaco y EPOC. *Aula Farm.* 2004; 1(8): 34-8.
30. Jang A-S, Park S-W, Ahn M-H, Park J-S, Kim D-J, Lee J-H, et al. Impact of Circulating TGF- and IL-10 on T Cell Cytokines in Patients with Asthma and Tuberculosis. *J Korean Med Sci.* 2006; 21(1): 30-4.
31. Tada A, Matsumoto H, Soda R, Endo S, Kawai H, Kimura G, et al. [Effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae]. *Nihon Koky ki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc.* abril de 2002; 40(4): 275-81.
32. Pazos Silvestre R. Enfermedad obstructiva. [Internet]. 2010 [citado 15 de octubre de 2013]; Recuperado a partir de: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/13308>.
33. Sauleda Roig J. Consecuencias clínicas de la disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Nutr Hosp.* mayo de 2006; 21: 69-75.
34. Peces-Barba G, Albert Barberà J, Agustí À, Casanova C, Casas A, Luis Izquierdo J, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(5): 271-81.
35. Armas Pérez L, González Ochoa E, Hevia Estrada G, Peláez Castro E. Elementos del diagnóstico clínico y el tratamiento de la tuberculosis. *Rev Cuba Med Gen Integral.* 1996; 12(1): 59-68.

36. Kim J-H, Park J-S, Kim K-H, Jeong H-C, Kim E-K, Lee J-H. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest*. abril de 2013; 143(4): 1018-24.
37. Cowie RL, King LM. Pulmonary tuberculosis in corticosteroid-treated asthmatics. *Afr Med J*. 1987 Dec 19;72(12):849-50.
38. Leung AN. Pulmonary Tuberculosis: The Essentials. *Radiology*. 2 de enero de 1999; 210(2): 307-22.
39. Adriana D' Alessandro y Jacobus H. de Waard. Evaluación de dos pruebas comerciales para el serodiagnóstico de la tuberculosis pulmonar. *Rev Chil Infect* 2008; 25(1): 37-40.
40. Instituto Nacional de Enfermedades, bgb-biogen. Curación y secuelas de la tuberculosis [Internet]. 2010 [citado 15 de enero de 2014]; Recuperado a partir de: <http://www.bgb-biogen.com/tuberculosis/TUBERCULOSIS16.pdf>.
41. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies [Review article]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15(7): 886-91.
42. Llanos-Tejada F. Alteraciones espirométricas en pacientes con secuela de tuberculosis pulmonar. *Rev Medica Hered*. abril de 2010; 21(2): 77-83.
43. Salkin D. Tuberculosis as a cause of upper lobe bronchiectasis. *Calif Med*. 1950; 73(6): 577-580.
44. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. enero de 2013; 17(1): 67-75.
45. Pai M, Mohan A, Dheda K, Leung CC, Yew WW, Christopher DJ, et al. Lethal interaction: the colliding epidemics of tobacco and tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 1 de junio de 2007; 5(3): 385-91.

46. 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): 112-6.
47. Davies PDO, Yew WW, Ganguly D, Davidow AL, Reichman LB, Dheda K, et al. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006; 100(4): 291-8.
48. A.M.B. Menezes\*, P.C. Hallal\*, R. Perez-Padilla, #, , J.R.B. Jardim, M.V Lopez, +, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the platino study in Latin America. *Eur Respir J.* 2007 Dec; 30(6): 1180-5.
49. Radovic M, Ristic L, Stankovic I, Pejic T, Rancic M, Ciric Z, et al. Chronic Airflow Obstruction Syndrome Due to Pulmonary Tuberculosis Treated with Directly Observed Therapy. a Serious Changes in Lung Function. *Med Arh.* 2011; 65(5): 265-9.
50. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med.* 2003; 97(11): 1237-42.
51. Evfim'evski VP, Adamovich NV, Sokolova TP, Grinenko NV. Obstructive ventilatory disorders in pulmonary tuberculosis]. *Probl Tuberk.* 1993;(1):14-8.
52. Didilescu C, Ibraim E, Plopeanu D. A study of the risk factors for relapse in pulmonary tuberculosis patients and the results of the re-treatment. *Pneumol Buchar Rom.* 2000; 49(4): 247-52.
53. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, Miranda SS de. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras Pneumol.* 2006; 32(1): 43-7.
54. 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): 2-11.

55. Kim J-H, Park J-S, Kim K-H, Jeong H-C, Kim E-K, Lee J-H. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest*. abril de 2013; 143(4): 1018-24.
56. Shu C-C, Wu H-D, Yu M-C, Wang J-T, Lee C-H, Wang H-C, et al. Use of high-dose inhaled corticosteroids is associated with pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. enero de 2010; 89(1): 53-61.
57. Lee C-H, Lee M-C, Lin H-H, Shu C-C, Wang J-Y, Lee L-N, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012; 7(5): 379-78.
58. 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): 369-76.
59. 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 J*. 2010; 137(3): 593-600.
60. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000; 55(1): 32-8.
61. Kadowaki T, Yano S, Wakabayashi K, Kimura M, Kobayashi K, Ishikawa S, et al. [Pulmonary tuberculosis with atypical radiological findings in a patient with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kekkaku*. agosto de 2011; 86(8): 763-6.
62. Lectura Crítica de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis [Internet]. Emagister. [citado 25 de septiembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.emagister.com/como-realizar-lecturas-criticas-rs-ma-online-cursos-2934124.htm>.

63. 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 ISSN 1135-5727 Vol 82 N° 3 2008 Pags 251-259.
64. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. Salud Pública México. agosto de 2000; 42(4): 337-48.
65. Valledor T, Navarrete A. BRonchiectasis in childhood and adult pulmonary tuberculosis. Chest. 1 de julio de 1952; 22(1): 46-54.
66. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. Respir Int Rev Thorac Dis. 2013; 86(1): 76-85.
67. Evfimovskii VP, Sviridova SA, Bogorodskaja EM. [Changes in respiratory mechanics in post-tuberculosis emphysema and pneumosclerosis]. Probl Tuberk. 1999;(5):22-4.
68. Sakuma T, Tatsumi K, Kimura H, Honda Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation in late sequelae of pulmonary tuberculosis. Intern Med Tokyo Jpn. julio de 1996; 35(7): 534-9.
69. 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): 12-3.
70. Giancaspro G, Soldini M, Reali A, Ogbonna N, Terrinoni R, Capici F, et al. [Iatrogenic sequelae of pulmonary tuberculosis]. Clin Ter. junio de 1999; 150(3): 203-7.
71. Harada S, Harada Y, Kitahara Y, Takamoto M, Ishibashi T, Shinoda A. [Tuberculosis sequelae: clinical aspects]. Kekkaku. diciembre de 1990; 65(12): 831-8.



72. Unteanu G, Pârvulescu P. [Post-tuberculosis syndromes in a pneumology unit]. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Pneumoftiziol*. diciembre de 1977; 26(4): 211-6.
73. Moneger P, Oury M. [Evaluation of functional repercussions of pulmonary tuberculosis sequelae. Apropos of 112 cases]. *Poumon Coeur*. 1976; 32(5): 227-32.
74. Prats Soro E, Escarrabill Sanglas J, Farrero Muñoz E, Oriol Sabaté J, Manresa Presas F. Home mechanical ventilation as a treatment of the sequelae of tuberculosis surgery. *An Med Interna Madr Spain* 1984. enero de 1999; 16(1): 35-7.
75. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. mayo de 1971; 103(5): 625-40.

**ANEXOS.**