

## Exceso de mortalidad por tuberculosis y factores asociados a la defunción en una cohorte anual de enfermos diagnosticados de tuberculosis\*

J. M. Pina<sup>a</sup>, A. Domínguez<sup>b</sup>, J. Alcaide<sup>c</sup>, J. Álvarez<sup>d</sup>, N. Camps<sup>d</sup>, M. Díez<sup>e</sup>, P. Godoy<sup>d</sup>, J. M. Jansá<sup>f</sup>, S. Minguell<sup>d</sup> y C. Arias<sup>g</sup>. Grupo de trabajo del Subproyecto autonómico de Catalunya del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre la Tuberculosis (PMIT). Resultados del tratamiento antituberculoso

<sup>a</sup>Programa de la Tuberculosis de la Regió Sanitària Centre de Catalunya. <sup>b</sup>Direcció General de Salut Pública del Departament de Sanitat i Seguretat Social. <sup>c</sup>Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Catalunya. <sup>d</sup>Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. <sup>e</sup>Delegaciones territoriales del Departamento de Sanitat i Seguretat Social de Catalunya. Barcelona, Girona, Lleida y Tarragona. <sup>f</sup>Unidad de Investigación en Tuberculosis. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>g</sup>Instituto Municipal de la Salud. Barcelona. <sup>h</sup>Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la Región Sanitaria Centro de Cataluña.

**Objetivo.** Calcular del exceso de mortalidad en una cohorte anual de pacientes tuberculosos y estudiar los factores asociados a la defunción.

**Pacientes y método.** Casos declarados en Cataluña (mayo de 1996-abril de 1997). Se clasificaron en: con tratamiento completado/curados (cumplidores), no cumplidores, fracasos, traslados y fallecidos. Exceso de mortalidad: razón entre fallecimientos ocurridos y esperados (según la mortalidad general de Cataluña, mayo de 1996-abril de 1997). Factores asociados a la defunción se establecieron en un estudio comparativo de determinadas variables (demográficas, hábitos tóxicos, patología acompañante y relacionadas con la tuberculosis) entre fallecidos después del diagnóstico y no fallecidos. Evaluación del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la defunción.

**Resultados.** Enfermos estudiados: 2.085. Curados/con tratamiento completado (cumplidores) 1.406 (67,43%); no cumplidores, 165 (7,91%); fracasos, 5 (0,24%); traslados, 25 (1,21%), y fallecidos, 133 (6,38%); 28 antes del diagnóstico y 105 después. Sin datos en su historia clínica (HC) para clasificar, 351 (16,83%). Exceso de mortalidad: 5,98 (IC 95%: 4,96-7,00).

Factores asociados a la defunción: tratamiento con pautas no estandarizadas, 46%; OR: 10,3 (6,2-17,4); infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 40%; OR: 13,0 (6,6-25,8); mayores de 64 años, 40%; OR: 14,6 (3,0-69,8); alcoholismo, 25%; OR: 2,0 (1,1-3,6); neoplasia, 16%; OR: 3,9 (1,8-8,6), e insuficiencia renal, 8%; OR: 10,1 (3,1-32,3). El menor tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento fue cuando existía un solo factor de riesgo, excepto infección por VIH con el tiempo mayor observado.

**Conclusiones.** Notable exceso de mortalidad por tuberculosis. Las defunciones están asociadas a la eficacia del tratamiento, coinfección por VIH, edad avanzada, alcoholismo y la coexistencia de enfermedad neoplásica o insuficiencia renal.

**PALABRAS CLAVE:** tuberculosis, mortalidad tuberculosa.

Pina JM, Domínguez A, Alcaide J, Álvarez J, Camps N, Díez M, Godoy P, Jansá JM, Minguell S, Arias C. Grupo de trabajo del Subproyecto autonómico de Catalunya del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre la Tuberculosis (PMIT). Resultados del tratamiento antituberculoso. Exceso de mortalidad por tuberculosis y factores asociados a la defunción en una cohorte anual de enfermos diagnosticados de tuberculosis. *Rev Clin Esp.* 2006;206(11):560-5.

Excess mortality due to tuberculosis and factors associated to death in an annual cohort of patients diagnosed of tuberculosis

**Objective.** To calculate excess mortality in an annual cohort of tuberculosis patients and study the factors associated with death.

**Material and method.** Cases of tuberculosis reported in Catalonia (May 1996-April 1997). Patients were classified as completed treatment/cured (compliant), non-compliant, failures, transfers out and deaths. Excess mortality was defined as the ratio actual deaths/expected deaths (according to general mortality figures for Catalonia, May 1996-April 1997). Factors associated with death were determined by a comparative study of variables (demographic, substance abuse, comorbidity, tuberculosis-related disease) in deaths after diagnosis and survivors. Time from diagnosis to death was recorded.

**Results.** Patients included: 2,085. Patients classified as: completed treatment/cured (compliant), 1,406 (67.43%); noncompliant, 165 (7.91%); failures, 5 (0.24%); transfers out, 25 (1.21%); deaths, 133 (6.38%), 28 of which occurred before diagnosis and 105 after diagnosis. Insufficient data in medical record for classification, 351 (16.83%) patients. Excess mortality: 5.98 (95% CI: 4.96-7.0). Factors associated with death: treatment with non-standardized guidelines, 46%; OR: 10.3 (6.2-17.4); HIV infection, 40%; OR: 13.0 (6.6-25.8); age greater than 64 years, 40%; OR: 14.6 (3.0-69.8); alcoholism, 25%; OR: 2.0 (1.1-3.6); neoplasm, 16%; OR: 3.9 (1.8-8.6); renal failure, 8%; OR: 10.1 (3.1-32.3). The shortest time from diagnosis to death was in patients with only one risk factor, except for HIV infection, where the time passed was the longest observed.

**Conclusions.** We found substantial excess mortality in tuberculosis patients. Death was associated with the efficacy of treatment, HIV coinfection, advanced age, alcoholism and the coexistence of neoplasms or renal failure.

**KEY WORDS:** tuberculosis, tuberculosis mortality.

\*Este estudio ha sido becado por el FISSS (proyecto n.º 99/0016-07).

Correspondencia: J. M. Pina Gutiérrez.  
Avenida Jacquard, 87-89, 3.º 2.ª  
08222 Terrassa. Barcelona. España.  
Correo electrónico: 4940jpg@comb.es

Aceptado para su publicación el 27 de julio de 2006.

### Introducción

En la evolución de la epidemia tuberculosa ha habido tres incrementos sucesivos en el tiempo: la mortalidad, la morbilidad y los infectados sin enfermedad. La

mortalidad fue la que primero alcanzó mayor valor para comenzar a descender, mientras la morbilidad continuaba ascendiendo hasta alcanzar su pico más tarde que la mortalidad<sup>1</sup>. Este descenso de la mortalidad tuberculosa, que ya se observó en la época preantibiótica, se ha acentuado desde que se dispuso de tratamiento eficaz<sup>1</sup>.

No obstante, en Europa occidental, a pesar de su baja prevalencia tuberculosa<sup>2</sup> y el declive de la mortalidad por tuberculosis<sup>3</sup>, se siguen produciendo fallecimientos de pacientes tuberculosos con un notable exceso de mortalidad por esta enfermedad. En Inglaterra y Gales el exceso de mortalidad por tuberculosis pulmonar en las formas avanzadas fue de 15,3 en hombres y de 27,7 en mujeres en el período 1983-1984 y en Holanda de 8,3 para ambos sexos y todas las formas de tuberculosis en 1993-1995<sup>5</sup>.

Por otra parte, diversos estudios han mostrado una asociación significativa de determinadas condiciones del paciente tuberculoso (edad, hábitos tóxicos, patología no tuberculosa acompañante y relacionadas con el propio proceso tuberculoso) con su defunción<sup>3-7</sup>.

El objetivo de este estudio es conocer el exceso de mortalidad de los enfermos con tuberculosis de nuestro medio y analizar los factores asociados a la defunción del enfermo tras su diagnóstico y mientras se encuentra en tratamiento con el fin de optimizar su manejo y pronóstico.

## Pacientes y método

Se estudiaron los casos de tuberculosis notificados en Cataluña del 1 de mayo de 1996 al 30 de abril de 1997, que formaron parte del estudio multicéntrico de investigación sobre tuberculosis (PMIT)<sup>8</sup>.

Según los datos de su historia clínica (HC), los enfermos, una vez transcurrido el tiempo requerido para considerar terminado su tratamiento, se han clasificado en las siguientes categorías, mutuamente excluyentes<sup>9</sup>: con tratamiento completado/curados (cumplidores) (el tratamiento se consideró finalizado si se había completado en hasta tres meses después de la fecha de finalización teórica del mismo, y curados si además de completar el tratamiento, constaba negativización bacteriológica), no cumplidores (interrumpieron el tratamiento por un tiempo superior a dos meses y/o no lo finalizaron, o recibieron menos del 80% de las dosis correspondientes al total del tratamiento), fracasos (persistencia de bacteriología positiva, o de nuevo, positivización al quinto mes de tratamiento), traslados (trasladados a otra Comunidad Autónoma antes de finalizar el tratamiento) y fallecidos, antes o después del diagnóstico de tuberculosis, con independencia de la causa atribuible, y enfermos no fallecidos, pero sin datos suficientes en su HC para ser clasificados en alguna de las otras categorías.

A partir del número de defunciones observado y de los datos de mortalidad en la población general de Cataluña para el período de tiempo estudiado<sup>10</sup> se ha calculado el exceso de mortalidad, que es la relación entre defunciones ocurridas y defunciones esperadas en menores de 15 años, de 15 a 29, de 30 a 44, de 45 a 64 y mayores de 64 años distribuidos por sexo y para la totalidad de la cohorte. Asimismo, se ha calculado la razón o cociente entre el exceso de mortalidad de los menores de 65 y el de los mayores de 64 años.

Para el estudio de los factores asociados a la defunción de los enfermos que fallecen después de haber sido diagnosticada su tuberculosis, y durante el tratamiento, se ha exclui-

do del grupo de fallecidos a aquellos cuyo diagnóstico se hizo después de haber fallecido; y del grupo de los no fallecidos a los no cumplidores, los fracasos, los traslados y los que en su HC no existían datos suficientes para ser clasificados en alguna de las categorías anteriores. Se ha estudiado en fallecidos y no fallecidos las siguientes variables:

1) Demográficas. Sexo, edad: menores de 15 años, de 15 a 29, de 30 a 44, de 45 a 64 y mayores de 64 años, y si eran inmigrantes.

2) Hábitos tóxicos. Consumo excesivo de alcohol (ingesta diaria equivalente a 40 g) y drogodependencia (usuario de drogas por cualquier vía o si tenía antecedentes).

3) Patología no tuberculosa acompañante. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes, neoplasia, tratamiento con corticoides o inmunodepresores, insuficiencia renal, gastrectomía, silicosis, etc.

4) En relación con la tuberculosis su localización, el resultado de la baciloscopia de esputo o existencia de cavitación pulmonar a su diagnóstico y tratamiento antituberculoso instaurado. Según el tratamiento instaurado se clasificaron en dos grupos, uno formado por los que fueron tratados con alguna de las pautas recomendadas<sup>11</sup> y el otro por los tratados con pautas distintas a las recomendadas.

Finalmente se ha evaluado el tiempo transcurrido (media y mediana en días) desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, realizándose un estudio comparativo de las medias según los fallecidos no presentaran factores de riesgo o tuviesen uno o más de uno, y según el factor del que se tratara, si sólo presentaban uno de ellos.

5) Análisis estadístico. Factores asociados a la defunción: el análisis consistió en un primer momento en el cálculo de las *odds ratio* (OR) crudas para cada factor de estudio y la variable respuesta (defunción). Posteriormente se realizó un análisis multivariado por regresión logística incluyendo en el modelo aquellas variables significativas en el análisis bivariado y/o de importancia clínica. En el modelo multivariado se excluyeron aquellas variables no significativas en el modelo final, así como las que presentaran colinealidad.

La comparación de las medias del tiempo transcurrido desde la defunción, dado que el número de fallecidos incluido en cada variable de estudio es pequeño, se ha realizado según la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney.

## Resultados

Desde mayo de 1996 a abril de 1997 se han declarado en Cataluña 2.085 pacientes que fueron clasificados en las siguientes categorías: con tratamiento completado/curados (cumplidores): 1.406 (67,43%); no cumplidores: 165 (7,91%); fracasos: 5 (0,24%); traslados: 25 (1,21%); fallecidos: 133 (6,38%), de los que 28 fallecieron antes de ser diagnosticados y 105 después. En 351 (16,83%) casos, que no habían fallecido al ser evaluados, no había datos suficientes en la HC para su clasificación en alguna de las otras categorías. El exceso de mortalidad o relación entre las muertes ocurridas y esperadas ha sido de 5,98 (IC 95%: 4,96-7,00). En la tabla 1 se muestra el exceso de mortalidad por sexo y para cada uno de los grupos de edad. El exceso de mortalidad en los menores de 65 años ha sido de 21,37 y en los mayores de 64 de 2,82, siendo la razón entre ellos de 7,59 (IC 95%: 2,38-24,17).

Los factores que se hallaron asociados significativamente a la defunción de los 105 enfermos que fallecieron después del diagnóstico y durante su trata-

TABLA 1  
**Exceso de mortalidad por tuberculosis por grupos de edad**

Grupos de edad	Casos de TBC	Defunciones observadas	Tasas de mortalidad/1.000	Defunciones esperadas	Exceso de mortalidad (IC 95%)
<b>Hombres</b>					
Menores de 15 años	84	1	0,40	0,03	33,33 (33,20-33,46)
De 15 a 29 años	302	7	0,92	0,28	25,00 (24,67-2,33)
De 30 a 44 años	419	34	1,97	0,83	41,00 (40,28-41,72)
De 45 a 64 años	291	23	7,18	2,08	11,10 (10,51-11,69)
Mayores de 64 años	254	33	50,20	12,75	2,59 (1,68-3,30)
No consta	2				
Total hombres	1.352	98		15,97	6,14 (4,93-7,35)
<b>Mujeres</b>					
Menores de 15 años	70	1	0,62	0,04	25,00 (24,68-25,32)
De 15 a 29 años	244	2	0,32	0,08	25,00 (24,55-25,45)
De 30 a 44 años	168	7	0,82	0,14	50,00 (49,17-50,83)
De 45 a 64 años	104	6	2,95	0,31	19,35 (18,59-20,11)
Mayores de 64 años	147	19	38,87	5,71	3,32 (1,96-4,68)
No consta					
Total mujeres	733	35		6,28	5,57 (3,72-7,42)
Total ambos sexos	2.085	133		22,25	5,98 (4,96-7,00)

miento se exponen en la tabla 2 y son: edad superior a 64 años, alcoholismo, infección por VIH, enfermedad neoplásica, insuficiencia renal y tratamiento con pautas que no se correspondían con ninguna de las recomendadas (en ninguna de ellas intervenían asociadas la rifampicina y la isoniazida). En 3 (3%) no existía ninguno de los factores citados y uno sólo en 32 (30%) (15 con edad superior a 64 años, 10 con infección por VIH, 5 tratados con pautas distintas a las recomendadas y 2 con alcoholismo). En los 70 restantes (67%) existía más de un factor de riesgo.

La media del tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la defunción fue de 64,9 días (desviación estándar [DE]: 80,5) y la mediana de 29. En la tabla 3 se expone la media y mediana para los distintos grupos de enfermos. No hay diferencia significativa entre las medias, salvo en el caso de infección por VIH.

## Discusión

De los 2.085 enfermos fallecieron 133 (6,38%), con un exceso de mortalidad de 5,98 (4,96-7,00) (sin práctica diferencia entre hombres y mujeres), inferior al hallado en Inglaterra y Gales (de 4,8 a 27,7 para los enfermos con tuberculosis pulmonar [según la extensión de la enfermedad que mostrara la radiología de tórax])<sup>4</sup> y en Holanda (8,3 para todas las formas de tuberculosis)<sup>5</sup>.

El hecho común de estos estudios<sup>4,5</sup> con el nuestro es que el exceso de mortalidad disminuye con la edad. En el estudio de Holanda el exceso de mortalidad de los menores de 65 años era significativamente mayor que el de los mayores de 64 años, con una razón entre ambos excesos de mortalidad de 2,9 (IC 95%: 2,2-3,7)<sup>5</sup>, razón que en nuestro caso es de 7,54 (IC 95%: 2,30-24,60). El exceso de mortalidad más elevado se observó en las edades de 30 a 44 años, 41 en hombres y 50 en mujeres, el grupo de edad de mayor vida activa, al igual que en Holanda, hasta 32 en hombres y 29 en mujeres<sup>5</sup>.

Como sólo se han estudiado los factores asociados a las defunciones ocurridas después del diagnóstico de tuberculosis y mientras el enfermo estuviera en tratamiento, consideramos que el estudio comparativo de los fallecidos se ha de hacer con los que, hallándose en sus mismas condiciones, es decir, en tratamiento, no lo han abandonado y no han fallecido, esto es, los cumplidores. Por esta razón se han excluido del grupo de no fallecidos los no cumplidores y además, porque como en ellos se dan, significativamente, determinadas circunstancias<sup>12</sup> existe el riesgo de que puedan actuar como factor de confusión en nuestro análisis. Por otra parte, estudios que han seguido la evolución de los enfermos durante 2-3 años han mostrado que el no cumplimiento del tratamiento es por sí mismo un factor asociado significativamente con la defunción<sup>13</sup>.

Los fracasos también se han excluido porque en su mayor parte se deben a mal cumplimiento terapéutico<sup>11</sup>, y los traslados por desconocer su evolución. También se han excluido del análisis los no fallecidos cuya HC no permitía clasificarlos en ninguna de las otras categorías, porque es razonable estimar que, en su mayoría, si en su HC no había datos se debía al abandono por parte del enfermo de su control, y por tanto del tratamiento.

Como en otros estudios<sup>3-7</sup> de las variables demográficas la edad avanzada se ha mostrado como factor asociado a la defunción (en nuestro caso los mayores de 64 años) a pesar de que éstos tienen un exceso de mortalidad inferior al de los menores de 65 años, como ocurre también en otras comunidades<sup>4,5</sup>, debido probablemente a la comorbilidad de los enfermos tuberculosos de edad avanzada en los que, por otra parte, existen condiciones favorecedoras de la mortalidad, como son el retraso terapéutico por deficiente sospecha diagnóstica y la disminución de la respuesta inmune<sup>5,14,15</sup>. Además hay que tener en cuenta que los estudios longitudinales de la mortalidad por tuberculosis de cohortes sucesivas han mostrado que la mor-

TABLA 2  
**Factores asociados a la mortalidad en los enfermos tuberculosos incluidos en el estudio**

Variables	Fallecidos (105)	No fallecidos (1.406)	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)
Mujeres	28 (27%)	510 (36%)	—	—
Hombres	77 (73%)	896 (64%)	1,6 (1,0-2,5)	—
< 15 años-referencia	2 (2%)	122 (9%)	—	—
15-29 años	8 (8%)	432 (31%)	1,1 (0,2- 5,4)	1,1 (0,2-5,8)
30-44 años	33 (31%)	371 (26%)	5,4 (1,3-22,9)	2,1 (0,4-10,2)
45-64 años	20 (19%)	267 (19%)	4,6 (1,0-19,9)	3,1 (0,6-15,5)
> 64 años	42 (40%)	212 (15%)	11,8 (2,5-49,6)	14,6 (3,0-69,8)
NC		2		
No inmigrantes	103 (98%)	1.342 (95%)	—	—
Inmigrantes	2 (2%)	64 (5%)	0,4 (0,1-1,7)	—
No alcoholismo	79 (75%)	1.215 (86%)	—	—
Alcoholismo	26 (25%)	191 (14%)	2,1 (1,3- 3,3)	2,0 (1,1-3,6)
No usuarios de drogas	79 (75%)	1.312 (93%)	—	—
Usuarios de drogas	26 (25%)	94 (7%)	4,6 (2,8-7,5)	Excluido por el modelo
Sin infección VIH	63 (60%)	1.271 (90%)	—	—
Con infección VIH	42 (40%)	135 (10%)	6,3 (4,1-9,6)	13,0 (6,6-25,8)
Sin diabetes	97(92%)	1.341 (95%)	—	—
Con diabetes	8 ( 8%)	65 (5%)	1,7 (0,8-3,6)	—
Sin enfermedad neoplásica	88 (84%)	1.370 (97%)	—	—
Con enfermedad neoplásica	17 (16%)	36 (3%)	7,3 (4,0-13,6)	3,9 (1,8-8,6)
Sin corticoterapia	101(96%)	1.387 (99%)	—	—
Con corticoterapia	4 (4%)	19 (1%)	2,9 (0,9-8,7)	—
Sin tratamiento inmunosupresor	96 (91%)	1.380 (98%)	—	—
Con tratamiento inmunosupresor	9 (9%)	26 (2%)	5,0 (2,3-10,9)	Excluido por el modelo
Sin insuficiencia renal	97(92%)	1.397 (99%)	—	—
Con insuficiencia renal	8 (8%)	9 (1%)	12,8 (4,8-33,9)	10,1 (3,1-32,3)
Sin gastrectomía	102 (97%)	1.392 (99%)	—	—
Con gastrectomía	3 (3%)	14 (1%)	2,9 (0,8-10,3)	—
Sin silicosis	104 (99%)	1.401 (99,6%)	—	—
Con silicosis	1 (1%)	5 (0,4%)	2,7 (0,3-23,3)	—
Localización				
Pulmonar exclusivamente	61 (58%)	953 (68%)	—	—
Extrapulmonar exclusivamente				
no meníngea	15 (14%)	317 (22%)	0,7 (0,4-1,3)	0,4 (0,2-0,8)
Meníngea exclusivamente	1 (1%)	19 (1%)	0,8 (0,1-6,2)	0,7 (0,1-2,2)
Pulmonar y extrapulmonar	6 (6%)	48 (4%)	1,9 (0,8-4,7)	2,0 (0,7-2,3)
Diseminada	22 (21%)	69 (5%)	4,9 (2,9-8,6)	1,1 (0,5-2,3)
Baciloscopia de esputo (-)	69 (66%)	898 (64%)	—	—
Baciloscopia de esputo (+)	36 (34%)	508 (36%)	0,9 (0,6-1,4)	—
Sin cavitación pulmonar	95 (90%)	1.069 (76%)	—	—
Con cavitación pulmonar	10 (10%)	337 (24%)	0,3 (0,2-0,6)	—
Pauta de tratamiento antituberculoso				
Alguna de las recomendadas*	57 (54%)	1.281 (91%)	—	—
Otras**	48 (46%)	125 (9%)	8,6 (5,6-13,2)	10,3 (6,2-17,4)

\*2RHZ (sin o con etambutol o estreptomina)/4RH. 2RHZ (sin o con etambutol o estreptomina)/7-10 RH (R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida). El número que las precede son los meses y el signo/delimita la primera fase de la segunda fase o de continuación. \*\*Pauta de tratamiento que no se correspondía con ninguna de las recomendadas (en ninguna de ellas intervenían la rifampicina e isoniazida asociadas). VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

talidad sigue una evolución claramente descendente para cada una de ellas y que los estudios transversales por grupos de edad comparan, por tanto, cohortes distintas cada una con menor mortalidad tuberculosa que la anterior<sup>3</sup>. Por ejemplo, en nuestro estudio los fallecidos que son mayores de 64 años corresponden a la cohorte formada por los que nacieron en 1931 o antes, y es conocido<sup>3</sup> que la mortalidad por tuberculosis de las cohortes de 1931 y anteriores es superior a la de cohortes posteriores.

De los hábitos tóxicos, aunque la drogodependencia se muestra significativa (OR cruda) presenta colinealidad con la infección por VIH. El alcoholismo es un factor asociado a la defunción, como se ha demostrado en otros estudios<sup>5</sup>, aunque quizás no sólo por el deterioro general e inmunológico que comporta<sup>3</sup>, sino porque, como la drogodependencia, es un factor cla-

ramente asociado al cumplimiento irregular del tratamiento (o no cumplimiento)<sup>12</sup>. La importancia del tratamiento y su regularidad se puso de manifiesto en un estudio realizado en la India, en el que se observó que en los tratados con drogas tan eficaces como la rifampicina e isoniazida, la mortalidad seguía una razón inversa al número y regularidad de las dosis tomadas<sup>16</sup>. En cuanto a la patología no tuberculosa acompañante se ha hallado, al igual que en otros estudios<sup>3,5-7,17,18</sup>, que la coinfección por VIH, la insuficiencia renal y la enfermedad neoplásica son factores asociados a la mortalidad. La coinfección por VIH incrementa en 10 veces, o más, la probabilidad de defunción de un paciente con tuberculosis<sup>5</sup>, habiéndose observado, en países en vías de desarrollo, que la mortalidad en el curso del tratamiento de enfermos con tuberculosis e infección por VIH (sin tratamiento antirretroviral) ha sido 26 veces



TABLA 3

**Media en días del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la defunción entre los enfermos fallecidos sin factor de riesgo asociado y los fallecidos con algún o algunos de los factores de riesgo asociado**

	Número	Media	Mediana
Sin ningún factor de riesgo	3	36,0 (DE: 30,6)	39
Sólo > 64 años	23	45,5 (DE: 52,0)	31
Con sólo pauta «otras»*	9	65,0 (DE: 130,9)	9
Con sólo alcoholismo	3	76,7 (DE: 80,1)	34
Con sólo infección por VIH	17	108,5 (DE: 80,9)	34
En conjunto con sólo un factor de riesgo	52	71,3 (DE: 85,5)	30
Con más de un factor de riesgo	50	89,9 (DE: 77,3)	56

\* Pauta de tratamiento que no se correspondía con ninguna de las recomendadas (en ninguna de ellas intervenían la rifampicina e isoniazida asociadas); VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

superior a la de los pacientes tuberculosos sin infección por VIH<sup>17</sup>, pero desde el empleo de la moderna terapia antirretroviral la mortalidad de enfermos tuberculosos con infección por VIH ha descendido notablemente<sup>17-19</sup>.

La insuficiencia renal se ha mostrado como factor asociado a la defunción, y aunque en ninguno de los casos de nuestro estudio constara que estuviera sometido a hemodiálisis, existen trabajos que asocian esta circunstancia a la mortalidad<sup>5,6</sup>. Sin embargo, en la actualidad se conoce bien el manejo de las drogas antituberculosas en la insuficiencia renal<sup>20</sup>, y estos enfermos son tratados con buenos resultados<sup>20,21</sup>, pero a veces no se consigue la curación por dosis incorrectamente bajas de los fármacos (en ocasiones con aparición de resistencias a los fármacos acompañantes empleados en dosis correctas)<sup>20</sup> o bien se da lugar a toxicidad por dosis elevadas<sup>22</sup>, y consecuente suspensión y modificación de las pautas más eficaces. Respecto a la enfermedad neoplásica se ha de tener en cuenta, obviamente, la mortalidad inherente a la misma, debiéndose añadir que en este estudio la insuficiencia renal y la neoplasia siempre han estado acompañadas de algún otro factor de los hallados.

En relación con la propia enfermedad tuberculosa no hemos encontrado ningún factor de riesgo de mortalidad significativo. En cambio, que el tratamiento no se ajuste a alguno de los esquemas actualmente recomendados<sup>11</sup> sí que se ha mostrado como factor de riesgo. Probablemente el no utilizar las pautas recomendadas se ha debido a posibles intolerancias o existencia de resistencias (retratamientos), por lo que podría haberse asociado a la menor eficacia de las pautas que no contienen asociadas la rifampicina y la isoniazida un cumplimiento irregular de la terapia.

En la época preantibiótica un tercio de las muertes previstas para 5 años ocurría sin haber transcurrido mucho tiempo después del diagnóstico<sup>3</sup>, así que es plausible que las muertes ocurridas poco tiempo después del diagnóstico se deban al proceso tuberculoso. El menor intervalo entre el diagnóstico y la defunción

se ha observado bien en los pacientes sin ningún factor de riesgo, bien en los que sólo tenían uno.

La mayor media de días transcurridos desde el diagnóstico a la defunción es cuando existe infección por VIH. Se sabe que los pacientes con tuberculosis e infección por VIH presentan un alto riesgo de morir por otras infecciones oportunistas en los últimos meses del tratamiento, falleciendo entonces «con su tuberculosis» más bien que «de su tuberculosis»<sup>18</sup> y que la autopsia de los enfermos con tuberculosis e infección por VIH muestra que la mortalidad temprana se debe frecuentemente a tuberculosis, mientras que en la mortalidad tardía la causa de la muerte no fue ésta<sup>17</sup>, habiéndose postulado que los fallecimientos ocurridos en el primer mes tras el diagnóstico de tuberculosis en un infectado por VIH suelen ser debidos a la misma, mientras que los acaecidos más tarde pueden ser atribuidos a la progresión de la enfermedad producida por el VIH<sup>18</sup>.

Se concluye que el exceso de mortalidad en nuestro medio es elevado, en especial en los adultos de 30 a 44 años, grupo de edad de especial relevancia socioeconómica, y que la defunción del enfermo tuberculoso está asociada a que el tratamiento no sea el adecuado, a la edad avanzada (mayores de 64 años), al alcoholismo y a patologías acompañantes como la neoplasia, la insuficiencia renal y la coexistencia de infección por VIH. El tener en cuenta estas circunstancias puede contribuir positivamente al manejo y pronóstico del paciente que sea diagnosticado de tuberculosis.

## Agradecimientos

Al grupo de trabajo del subproyecto de Cataluña del PMIT. El grupo de trabajo está compuesto por: J. Alcaide, M. Alsedá, J. Álvarez, J. Armengol, A. Artigues, E. Barbeta, J.A. Blasco, N. Camps, G. Carmona, R. Clos, A. Domínguez, N. Escatllar, N. Feliú, F. García Bragado, P. Godoy, S. J. Hernández, S. Minguell, P. Molina, A. Orcau, M. N. Oyaga, J. M. Pina, J. Rebull, M. A. Romero, C. Sala, L. Salleras, R. M. Tomás, J. Torres, J. Ventosa y J. Vilaseca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dut AK, Stead WW. Epidemiology and Host Factors. En: Schlossberg D, editor. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 3-17.
2. Maher D, Raviglione MC. The global epidemic of tuberculosis: a World Health Organization perspective. En: Schlossberg, editor. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial infections. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 104-15.
3. Rieder HL. Tuberculosis deaths. En: Rieder HL, editor. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1st ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. París; 1999. p. 123-31.
4. Cullinan T, Meredith SK. Deaths in adults with notified pulmonary tuberculosis 1983-5. Thorax. 1991;46:347-50.
5. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Nagelkerke N. Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993-1995. Eur Respir J. 1998;11:816-20.
6. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef M. The impact of Comorbidity on Mortality Following In-hospital Tuberculosis. Chest. 1998;114:1244-52.
7. Hansel NN, Merriman B, Haponik EF, Diette GB. Hospitalizations for tuberculosis in the United States in 2000. Predictors of in-hospital mortality. Chest. 2004;126:1079-86.
8. Díez M, Hernández JA, Caloto T, Catells C, Domínguez A, García AM, et al, for the PMIT Working Group. Resultados del tratamiento antituberculoso en seis comunidades autónomas españolas. Med Clin (Barc). 2001;117:474-80.
9. World Health Organization (WHO). International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). Royal Netherlands Tuberculosis Asso-

ciation (KNCV). Revised international definitions in tuberculosis control. *Int Tuberc Lung Dis.* 2001;5(3):213-5.

10. Registre de Mortalitat de Catalunya i registre d'Interrupcions Voluntàries de l'Embaràs, Servei d'Informació i Estudis, Direcció General de Recursos Sanitaris, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Elaboració pròpia; 2005

11. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-62.

12. Pozzi K CJ. Compliance with tuberculosis therapy. *Med Clin North Am.* 1993;77(6):1289-301.

13. Pablos-Méndez A, Sterling TR, Frieden TR. The Relationship Between Delayed or Incomplete Treatment and All-Cause Mortality in Patients With Tuberculosis. *JAMA.* 1996;276:1223-8.

14. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1034-9.

15. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H. Does aging modify pulmonary tuberculosis? A meta-analytical review. *Chest.* 1999;116:961-7.

16. Datta M, Radhaman MP, Selvaraj R, Paramasivan CN, Gopalan BN, Sudeendra CR, et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tu-

berculosis patients after chemotherapy under the direct tuberculosis programme. *Tubercle Lung Dis.* 1993;74:180-6.

17. Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, Godfrey-Faussett P. Human Immunodeficiency Virus and the Outcome of Treatment for New and Recurrent Pulmonary Tuberculosis in Africa Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:733-40.

18. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglionne MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.* 2003;163:1009-21.

19. Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(3):248-57.

20. Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron.* 1993;64:169-81.

21. Homrany MA. Successful therapy of tuberculosis in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1997;17:32-5.

22. Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Ardí CC, Hutchinson AJ, Gomal R. Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *Eur Respir J.* 2002;20:440-3.