

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 23-24-25-26

Del 01/06 al 28/06 de 2015 ISSN: 2173-9277
2015 Vol. 23 nº 3 / 25-41 ESPAÑA



SUMARIO

Resultados del tratamiento antituberculoso en España por grupos de edad. Factores de riesgo para los resultados potencialmente insatisfactorios 25

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN ESPAÑA POR GRUPOS DE EDAD. FACTORES DE RIESGO PARA LOS RESULTADOS POTENCIALMENTE INSATISFACTORIOS

TUBERCULOSIS TREATMENT OUTCOME BY AGE GROUP IN SPAIN. RISK FACTORS FOR POTENTIALLY UNSUCCESSFUL RESULTS

E. Rodríguez-Valín (1, 2), S. Villarrubia Enseñat (1), O. Díaz García (1), E.V. Martínez Sánchez (1, 2)

1. Área de Análisis en Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
2. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III.

Resumen

En este trabajo se analizaron los factores que influyen en los resultados potencialmente insatisfactorios (RPI) del tratamiento antituberculoso por grupos de edad a partir de los casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 2012. Se consideraron RPI a los fracasos terapéuticos, traslados, defunciones, abandonos, tratamientos prolongados y desconocidos; y satisfactorios (RS) a la curación y tratamiento completo. Los casos se clasificaron en cuatro grupos de edad (0-14 años, 15-44, 45-64 y mayores de 65). Se analizó la asociación del RPI vs. RS con las variables de la declaración en cada uno de los grupos de edad, calculándose las OR crudas (ORc) y ajustadas (ORa) mediante un análisis bivariado y por regresión logística. De los 5.880 casos incluidos en el estudio el 80% tenían un RS. Por grupos de edad, los RS fueron 90, 83, 80 y 70% en los grupos de 0-14, 15-44, 45-64 y >65 respectivamente. En adultos de 45 a 64 años los principales riesgos de RPI ($p < 0,05$) fueron ser hombre (ORc=1,47, ORa=1,39), tener un tratamiento previo (ORc=2,29, ORa=1,94) y ser VIH positivo (ORc=1,99, ORa=1,98), y en adultos jóvenes (15-44 años), además de los anteriores, el ser de origen extranjero (ORc=1,84, ORa=1,84). El 19% de los casos mayores de 65 años fallecieron durante el tratamiento. Es necesario mejorar el manejo de los casos VIH positivos y tratados previamente, así como el seguimiento de los casos en extranjeros.

Summary

In this article the risk factors for unsuccessful completion of treatment by age group are analyzed. The source of data is tuberculosis (TB) cases reported to the Spanish Surveillance Epidemiological Network in 2012. Outcomes were classified as: successful (S: cured and treatment completed) and potentially unsuccessful (PU: failed, transferred, deaths, defaulted, still on treatment and unknown). Age groups used for the analysis were: 0-14, 15-44, 45-64 and >65 years. Bivariate (crude Odds Ratio, cOR) and multivariate analysis (adjusted Odds Ratio, aOR) by logistic regression was used to explore the association between epidemiological and clinical factors with PU as outcome variable. The study included 5,880 TB cases. Successful outcome was 80% for the total and 90, 83, 80 and 70% in 0-14,

15-44, 45-64 and >65 age groups respectively. Risk factors ($p < 0.05$) for PU in 45-64 age group were: male sex (cOR=1.47, aOR=1.39), previous treatment (cOR=2.29, aOR=1.94), HIV coinfection (cOR=1.99, aOR=1.98) and additionally foreign origin in 15-44 age group (cOR=1.84, aOR=1.84). Mortality rate in over 65 group was 19%. Improvements in the management of HIV co-infected and previously treated cases and better follow-up in foreigners are needed in Spain.

Introducción

El porcentaje de casos de tuberculosis (TB) que han finalizado correctamente el tratamiento es un indicador de la capacidad de un programa de control para retener a sus pacientes. En 1991, la 44ª Asamblea Mundial de la Salud estableció como uno de sus objetivos que al menos el 85% de los casos de tuberculosis deberían finalizar correctamente el tratamiento. Este objetivo se ha seguido manteniendo en revisiones posteriores y es el adoptado en las recomendaciones europeas^{1,2}. Muchos de los factores de riesgo asociados a un mal resultado del tratamiento están relacionados con la edad, entre ellos la seropositividad al VIH, inmigración, episodios previos de TB, etc. El objetivo de este trabajo es analizar los factores que influyen en el mal resultado del tratamiento antituberculoso por grupos de edad.

Métodos

Se incluyeron en el estudio los casos de TB declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) correspondientes a 2012 con información sobre resultados del tratamiento (actualizada a diciembre de 2014). Las categorías de finalización del tratamiento fueron las del protocolo de vigilancia de tuberculosis de la RENAVE:

- Curación: paciente que ha completado el tratamiento y además presenta al menos un cultivo o baciloscopia negativas en muestras tomadas al final del tratamiento y, como mínimo, en otra ocasión previa.
- Tratamiento completo: paciente que ha completado el tratamiento y no cumple criterios para ser clasificado como curación o fracaso terapéutico.
- Fracaso terapéutico: paciente que cinco meses después de iniciado el tratamiento, y habiéndolo realizado correctamente, sigue con cultivo o baciloscopia positivos.
- Traslado: paciente que se ha mudado de residencia y por ello ha sido transferido a otro sistema de registro, y cuyos resultados terapéuticos son desconocidos.
- Abandono: paciente que ha interrumpido el tratamiento durante dos o más meses, sin que se deba a una decisión facultativa.
- Muerte: paciente que ha fallecido por cualquier causa durante el curso del tratamiento. También incluye aquellos diagnosticados post mortem.
- Otro, no evaluado: paciente que continúa en tratamiento a los 12 meses de haberlo iniciado, debido a que se le ha prolongado como consecuencia de efectos secundarios/complicaciones; o que se ha planificado desde el inicio con una duración mayor de 12 meses (incluye pacientes poli-resistentes); o que continúa en tratamiento sin saberse la causa.
- Desconocido: paciente perdido en el seguimiento antes de que haya finalizado su tratamiento, excepto en caso de traslado, o paciente del que se desconocen los resultados.

A efectos del análisis, los casos se clasificaron en 4 grupos de edad (0-14 años, 15-44, 45-64 y mayores de 65) y los resultados del tratamiento antituberculoso se agruparon en dos categorías:

- Satisfactorios (RS): curación y tratamiento completo.
- Potencialmente insatisfactorios (RPI): fracaso terapéutico, traslado, abandono, muerte, otros y desconocidos.

Se realizó un análisis descriptivo, para el total de casos y por grupo de edad, de las siguientes variables: sexo, edad, localización de la enfermedad (pulmonar/extrapulmonar), tratamiento previo, cultivo, estatus VIH y origen (nacido en España/nacido fuera de España).

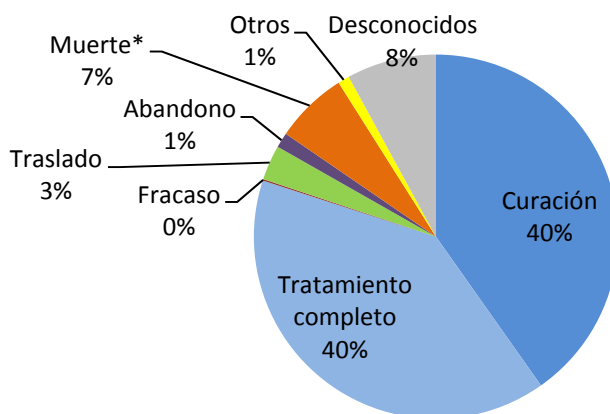
Se analizó la asociación del RPI vs. RS con las variables de interés para el total de casos y por grupos de edad, mediante un análisis bivariado y multivariado por regresión logística. Se calcularon las Odds Ratios crudas (ORc) y ajustadas (ORa), considerándose significativo un valor de $p < 0,05$. Las

variables con significación estadística en el análisis bivariado y aquellas consideradas de interés epidemiológico, se incluyeron en el modelo de regresión logística. Se elaboró un modelo de regresión hacia atrás (stepwise) en el que se incluían todas las variables y se iban eliminando aquellas sin significación ($p \geq 0,05$). Se calculó la bondad de ajuste del modelo por el método de Hosmer y Lemeshow. El análisis se realizó con el paquete estadístico Stata 13.1.

Resultados

De los 5.880 casos de TB incluidos en el estudio (Figura 1), el 80% presentaba un resultado satisfactorio, distribuyéndose casi a partes iguales entre aquellos curados (2.365 casos) y los que habían completado el tratamiento (2.338). En cuanto a los RPI (1.177 casos), la mayor parte se distribuían entre los desconocidos (468) y fallecimientos (380).

Figura 1. Clasificación de los casos de TB según categorías de finalización del tratamiento antituberculoso. España, 2012

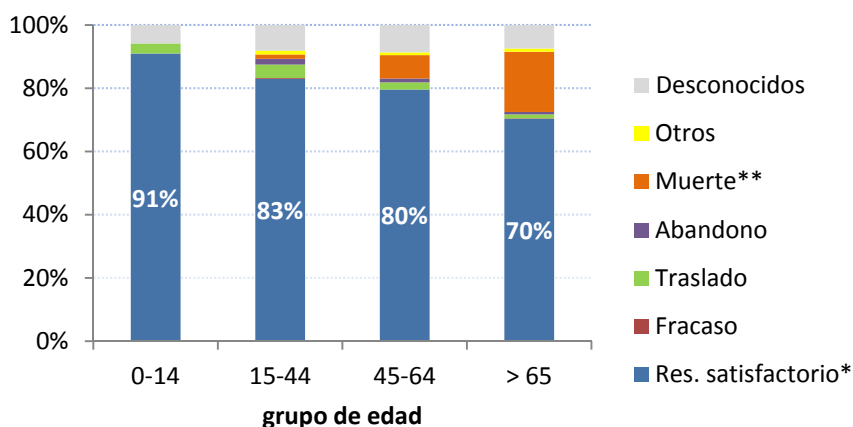


* Muerte por cualquier causa durante el tratamiento

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Al desglosar los resultados de tratamiento por grupo de edad (Figura 2), se observó que al aumentar la edad disminuía el porcentaje de RS. Por el contrario, la proporción de fallecimientos durante el tratamiento fue aumentando con la edad, llegando al 19% en los mayores de 65 años (236 muertes) y siendo en este grupo la principal causa de RPI. El grupo de 15 a 44 años es el que presenta un mayor porcentaje de traslados (4% del total, 123 casos), y el de 45 a 64 años es el que tenía una mayor proporción de casos sin información (9%, 122). En niños menores de 15 años no existían fallecimientos, y la falta de información y los traslados eran las principales causas de RPI (6 y 3% del total respectivamente).

Figura 2. Resultados del tratamiento antituberculoso por grupos de edad. España, 2012



* Resultado satisfactorio: curación + tratamiento completo

** Muerte por cualquier causa durante el tratamiento

Respecto al análisis global de las principales variables, la edad media de los casos de TB era de 45 ± 21 años y casi el 50% de los casos tenían entre 15 y 44 años, el 63% del total de casos fueron hombres, y la principal localización anatómica de la enfermedad fue la pulmonar (Tabla 1). En el análisis descriptivo por grupos de edad los principales aspectos a destacar fueron que los menores de 15 años son los que presentan el menor porcentaje de confirmaciones por cultivo, y que los adultos jóvenes (de 15 a 44 años) son los que presentan el mayor porcentaje de casos nacidos fuera de España.

Tras clasificar los casos en dos categorías según los resultados de tratamiento (RS y RPI) se realizó un análisis bivariado y multivariado para estudiar qué variables presentaban una asociación estadísticamente significativa con el RPI (Tabla 2). Los resultados del análisis bivariado mostraron que el haber sido tratado previamente, ser VIH positivo y ser hombre eran factores de riesgo para el RPI (ORc 1,8, 1,7 y 1,5 respectivamente), esta asociación se mantiene en el análisis multivariado (ORA 1,6, 1,8 y 1,4 respectivamente). El haber nacido fuera de España no fue estadísticamente significativo en el análisis bivariado, pero sí en el multivariado (ORA 1,6). La localización de la enfermedad y la confirmación por cultivo no parecen tener influencia en el RPI.

Tabla 1. Análisis descriptivo de los casos de tuberculosis según las variables de la declaración. España, 2012

Variable	Total		Grupo de edad								
			0-14		15-44		45-64		> 65		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo											
Mujer	2.190	37,24	171	49,71	1.216	42,09	380	27,01	423	34,14	
Hombre	3.690	62,76	173	50,29	1.673	57,91	1.027	72,99	816	65,86	
Localización											
Extrapulmonar	1.705	29,00	67	19,48	822	28,45	370	26,30	446	36,00	
Pulmonar	4.175	71,00	277	80,52	2.067	71,55	1.037	73,70	793	64,00	
Trat. previo											
No	5.557	94,51	329	95,64	2.748	95,12	1.314	93,39	1.165	94,03	
Sí	323	5,49	15	4,36	141	4,88	93	6,61	74	5,97	
Cultivo											
Negativo	1.834	31,19	211	61,34	792	27,41	426	30,28	405	32,69	
Positivo	4.046	68,21	133	38,66	2.097	72,59	981	69,72	834	67,31	
VIH											
Negativo	3.889	66,14	243	70,64	1.952	67,57	930	66,10	763	61,58	
Positivo	382	6,50	2	0,58	235	8,13	131	9,31	14	1,13	
Desconocido	1.609	27,36	99	28,78	702	24,30	346	24,59	462	37,29	
Origen											
Nacional	3.992	67,89	283	87,27	1.410	48,81	1.115	79,25	1.183	95,48	
Extranjero	1.888	32,11	61	17,73	1.479	51,19	292	20,75	56	4,52	
Total	5.880	100,00	344	100,00	2.889	100,00	1.407	100,00	1.239	100,00	

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Respecto a la edad, la edad media de los casos presentaba diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($43,38 \pm 21$ años en RS frente a $51,46 \pm 22$ en RPI, $z = -10,5$, $p = 0,000$). Al estratificar los casos por grupos de edad, se observó que el riesgo de presentar un RPI aumentaba con la edad, especialmente en los mayores de 65 años, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado.

Los resultados del análisis multivariado para el RPI en cada uno de los grupos de edad se muestran en la **Tabla 3**. En niños, los casos confirmados por cultivo parecen tener menor riesgo de presentar RPI (ORa 0,3), no encontrándose asociación estadísticamente significativa con ninguna otra variable de la declaración. En el grupo de 15 a 44 años los factores de riesgo asociados al RPI fueron: ser hombre (ORa 1,5), tratamiento previo antituberculoso (ORa 1,7), ser VIH positivo (ORa 1,8) y haber nacido fuera de España (ORa 1,8). Estas mismas variables se asociaban al RPI en el grupo de edad de 45 a 64 años (ORa 1,4, 1,9 y 1,9 respectivamente), excepto el haber nacido en otro país. También se encontró un mayor riesgo al aumentar la edad (ORa 1,04). Finalmente, en los mayores de 65 años el único riesgo que se encontró era la edad en sí misma, aumentando el riesgo un 6% con cada año de edad (ORa 1,06).

Tabla 2. Variables asociadas a los resultados potencialmente insatisfactorios del tratamiento antituberculoso. Análisis bivariado y multivariado. España, 2012

Variable	Resultados tratamiento				Análisis bivariado RPI vs. RS		Análisis multivariado RPI vs. RS	
	RS		RPI		ORc	IC (95%)	ORa	IC (95%)
	n	%	n	%				
Sexo								
Mujer	1.832	83,65	358	16,35	ref		ref	
Hombre	2.871	77,80	819	22,20	1,46	1,27-1,67	1,37	1,19-1,57
Localización								
Extrapulmonar	1.373	80,53	332	19,47	ref		ref	
Pulmonar	3.330	79,76	845	20,24	1,05	0,91-1,21	1,15	0,99-1,35
Trat. previo								
No	4.478	80,58	1079	19,42	ref		ref	
Sí	225	69,66	98	30,34	1,81	1,41-2,31	1,60	1,24-2,05
Cultivo								
Negativo	1.465	79,88	369	20,12	ref		ref	
Positivo	3.238	80,03	808	19,97	0,99	0,86-1,14	0,89	0,77-1,04
VIH								
Negativo	3.143	80,82	746	19,18	ref		ref	
Positivo	272	71,20	110	28,80	1,68	1,33-2,12	1,76	1,38-2,23
Desconocido	1.288	80,05	321	19,95	0,99	0,86-1,15	1,01	0,87-1,18
Grupo edad								
0-14	313	90,99	31	9,01	ref		ref	
15-44	2.398	83,00	491	17,00	2,07	1,41-3,03	1,64	1,11-2,41
45-64	1.120	79,60	287	20,40	2,59	1,74-3,84	2,23	1,50-3,31
>65	871	70,30	368	29,70	4,27	2,87-6,34	4,34	2,94-6,42
Origen								
Nacional	3.219	80,64	773	19,36	ref		ref	
Extranjero	1.484	78,60	404	21,40	1,13	0,99-130	1,58	135-184
Total	4.703	79,98	1.177	20,02				

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Tabla 3. Variables asociadas a los resultados potencialmente insatisfactorios del tratamiento antituberculoso por grupos de edad. Análisis multivariado. España, 2012

Variables	Análisis multivariado RPI vs. RS							
	0-14		15-44		45-64		> 65	
	OR	IC (95%)	OR	IC (95%)	OR	IC (95%)	OR	IC (95%)
Sexo	ref		ref		ref		ref	
Mujer	1,23	0,57-2,63	1,53	1,24-1,88	1,39	1,02-1,91	1,19	0,91-1,56
Hombre								
Localización	ref		ref		ref		ref	
Extrapulmonar	1,13	0,44-2,88	1,25	0,99-1,56	1,37	0,98-1,92	0,97	0,73-1,28
Pulmonar								
Trat. previo	ref		ref		ref		ref	
No	1,25	0,53-2,93	1,66	1,12-2,46	1,94	1,21-3,09	1,29	0,77-2,14
Sí								
Cultivo	ref		ref		ref		ref	
Negativo	0,35	0,14-0,88	0,91	0,72-1,15	0,82	0,60-1,11	0,93	0,70-1,24
Positivo								
VIH	ref		ref		ref		ref	
Negativo			1,80	1,32-2,46	1,98	1,29-3,02	1,64	0,53-5,09
Positivo	0,95	0,41-2,21	1,00	0,78-1,27	0,83	0,60-1,15	1,06	0,82-1,37
Desconocido								
Edad (continua)	1,05	0,95-1,16	1,00	0,99-1,01	1,04	1,01-1,06	1,06	1,04-1,07
Origen	ref		ref		ref		ref	
Nacional	2,24	0,89-5,6	1,84	1,51-2,26	1,27	0,92-1,75	1,78	0,98-3,23
Extranjero								

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Discusión

El análisis de los datos de la RENAVE ha permitido comprobar que, de forma global, los resultados satisfactorios del tratamiento antituberculoso en España no alcanzan los objetivos internacionales, y el cumplimiento correcto del tratamiento empeora con la edad: en los niños los resultados son muy buenos y superan los objetivos, mientras que en mayores de 65 años hay un elevado porcentaje que fallece durante el tratamiento.

Esta situación es similar a la de los países de nuestro entorno, según el último informe del ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades)³. Este organismo señala unos porcentajes de resultados satisfactorios de un 74,5% en el año 2012 en los países de la UE/AEE (Unión Europea/Área Económica Europea). Entre las distintas explicaciones para este bajo porcentaje se encuentran los problemas en la recogida de información en algunos países, el elevado número de casos todavía en tratamiento, así como la elevada edad media de los casos en los países occidentales⁴.

El porcentaje de casos sin información sobre resultados del tratamiento que hemos encontrado en la RENAVE, aunque ha mejorado respecto a años anteriores⁵, sigue siendo elevado (8%), y más aún si incluimos en este grupo a los traslados, tal y como hace el ECDC, con lo que llegaríamos al 11%, superior al recomendado¹.

En los niños los datos de nuestro estudio muestran unos buenos resultados de tratamiento, lo que indica que el seguimiento es bueno en la edad pediátrica. También se han puesto de manifiesto la existencia de dificultades en el diagnóstico microbiológico, ya descritas para la TB infantil⁶.

En adultos los principales factores de riesgo para un resultado insatisfactorio son ser hombre, haber padecido un episodio previo de TB y ser VIH +, añadiendo, en caso de adultos jóvenes, haber nacido fuera de España. Estos factores de riesgo están descritos en otros estudios y son bien conocidos⁷⁻⁹. Respecto al VIH, en España la TB fue y sigue siendo una de las principales enfermedades indicativas de sida, y se ha descrito que los enfermos de TB coinfectados con VIH presentan unos peores resultados de tratamiento¹⁰. Hay que tener en cuenta la mayor complejidad terapéutica en el manejo de estos enfermos, así como en los casos que han sido previamente tratados, lo que requiere personal experto.

En cuanto a los casos nacidos fuera de España, la mayor movilidad laboral y las dificultades de acceso al sistema sanitario pueden influir en el peor resultado del tratamiento¹¹. Para explorar con más profundidad estas causas sería de interés incluir variables sociales y más factores de riesgo en la declaración a la RENAVE.

Finalmente, la elevada mortalidad descrita en los casos de TB mayores de 65 años es esperable dadas las patologías de base y a las complicaciones asociadas a las edades avanzadas¹². No obstante, los datos de la RENAVE no nos han permitido separar las muertes por TB de muertes por otras causas. Este aspecto junto con el mencionado en el párrafo anterior se ha tenido en cuenta en los nuevos protocolos de vigilancia¹³.

Es necesaria una buena coordinación de las autoridades sanitarias, tanto nacionales como internacionales, para poder completar la información de aquellos casos que actualmente se pierden por traslado. También se requieren mejoras en el manejo de los grupos de riesgo (VIH positivos, casos previamente tratados, casos nacidos fuera de España, personas de edad avanzada), un seguimiento completo y una buena recogida de la finalización del tratamiento. Esto permitiría disminuir el porcentaje de casos sin información y en consecuencia mejorar el de resultados satisfactorios en España.

Bibliografía

1. Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M *et al.* Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12(2):505-510.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Framework Action Plan to fight Tuberculosis in the European Union. 2008.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. 2015.
4. Falzon D, Le SY, Belghiti F, Infuso A. Exploring the determinants of treatment success for tuberculosis cases in Europe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(11):1224-1229.
5. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2012. Madrid. 2013.
6. Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill* 2011; 16(12).
7. Diez M, *et al.*, Grupo de Trabajo del PMIT-2. Resultados del tratamiento antituberculoso en seis comunidades autónomas españolas. *Med Clin (Barc)* 2001; 117:474-480.
8. Cayla JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, Garcia JM *et al.* Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res* 2009; 10:121.
9. Antoine D, Che D. Treatment outcome monitoring of pulmonary tuberculosis cases notified in France in 2009. *Euro Surveill* 2013; 18(12).
10. Ruiz-Navarro MD, Espinosa JA, Hernandez MJ, Franco AD, Carrillo CC, Garcia AD *et al.* Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(7):363-370.

11. Sanz BB, Blasco HT, Galindo CS. Antituberculosis treatment default among the immigrant population: mobility and lack of family support. *Gac Sanit* 2009; 23 Suppl 1:80-85.
12. Manissero D, Hollo V, Huitric E, Kodmon C, Amato-Gauci A. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area: efforts needed towards optimal case management and control. *Euro Surveill* 2010; 15(11).
13. Grupo de trabajo de los protocolos. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid. 2014.