



## **FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

### **ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Impacto De Las Estatinas En Tuberculosis Activa: Una Revisión  
Sistemática

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
MÉDICO CIRUJANO

#### **AUTOR:**

Chunga Chévez, Eleodoro Vladimir (ORCID 0000-0003-0780-6552)

#### **ASESOR:**

Dr. Meregildo Rodríguez Edinson Dante (ORCID 0000-003-1814-5593)

#### **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TRANSMISIBLES

TRUJILLO – PERÚ

2021

## **DEDICATORIA**

En primer lugar se lo dedico a Dios por permitir continuar en ese arduo y largo camino de la medicina humana.

Igualmente se la dedico a mis padres, a mi madre que desde el cielo ilumina y guía mi camino y a mi padre acá en la tierra que me sigue forjando para ser un gran profesional y un ser humano de bien. Me formaron con reglas y algunas libertades que me enseñaron mucho y al final de todo, motivaron constantemente para alcanzar mis objetivos.

Para ti mamá en el cielo y a ti papá acá en la tierra.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecer a Dios por permitir concluir la carrera, a la universidad y los docentes por todas las enseñanzas no solo de la carrera sino también en valores y permitir ser un profesional en lo que me gusta. A mi familia por haber sido mi escudo en los peores momentos y a todos mis amigos que siempre me dieron ánimos para continuar.

También agradecer a mi asesor metodológico, Dr. Meregildo por facilitar la realización de mi tesis y por los buenos consejos.

Finalmente agradecer a mis padres, gracias a ellos pude lograr esta meta tan importante en mi vida, muchas gracias padre y madre

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>DEDICATORIA</b> .....	II
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	III
<b>RESUMEN</b> .....	IV
<b>ABSTRACT</b> .....	V
<b>INDICES DE TABLAS</b> .....	VII
<b>I.-INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II.-MARCO TEÓRICO</b> .....	2
<b>III.-METODOLOGÍA</b> .....	7
3.1 Tipo y diseño de investigación de estudio:.....	7
3.2 Variables y Operacionalización: .....	7
3.3 Población: .....	8
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:.....	8
3.6 Análisis estadístico de datos: .....	10
<b>IV.-RESULTADOS</b> .....	10
<b>V.-DISCUSIÓN</b> .....	17
<b>VI.-CONCLUSIONES</b> .....	20
<b>VII.- RECOMENDACIONES</b> .....	20
<b>REFERENCIAS</b> .....	20
<b>ANEXOS</b> .....	23

## RESUMEN

**Objetivo:** Las estatinas siguieron estando relacionadas con un menor riesgo con enfermedades infecciosas que incluye la tuberculosis, el objetivo de este estudio fue investigar el impacto de las estatinas en la tuberculosis activa. **Métodos:** Se realizaron búsquedas minuciosas en diferentes bases de datos, incluyeron artículos en cualquier idioma e informaban los odds ratios (OR), riesgos relativos (RR) o cocientes de riesgo (HR). **Resultados:** Se incluyeron 7 estudios observacionales, haciendo un total de 1 446 485 pacientes, el uso de estatinas redujo significativamente (39%) la tuberculosis activa (OR combinado 0,61, IC 95% (0,48-0,78) aunque observamos una heterogeneidad estadística considerable índice  $I^2$  de 78% **Conclusiones:** El uso de estatina está considerablemente relacionado con una reducción de la infección tuberculosa activa.

**Palabras clave:** Tuberculosis activa, estatinas, inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, revisión sistemática

## **ABSTRACT**

**Objective:** Statins continued to be associated with a lower risk of infectious diseases including tuberculosis, the objective of this study was to investigate the impact of statins in active tuberculosis. **Methods:** Different databases were thoroughly searched, included articles in any language, and reported odds ratios (OR), relative risks (RR), or hazard ratios (HR). **Results:** Four observational studies were included, making 1 446 485 patients, the use of statins significantly reduced (39%) active tuberculosis (combined OR 0.61, 95% CI (0.48-0.78) although we observed considerable statistical heterogeneity  $I^2$  index of 78% **Conclusions:** The use of statin is considerably related to a reduction in active tuberculosis infection.

**Keywords:** Active tuberculosis, statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, systematic review

## I.-INTRODUCCIÓN

Seguirá siendo la tuberculosis una de las iniciales causas de mortalidad entre las enfermedades infecciosas, no obstante a los excepcionales esfuerzos de vacunación y tratamiento de protección, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2017, hizo un informe donde se diagnosticaron a nivel mundial más de 10 millones de nuevos casos de infección por tuberculosis. (1)

El tratamiento antituberculoso habitual engloba el manejo de duradero plazo de varios fármacos, con efectos adversos ineludibles asociados con el tratamiento lo que dirige también a una mala adherencia. Igualmente, en el 5-25% de los sucesos, la infección por tuberculosis alcanza a ser resistente a los fármacos. Por lo que, la identificación de estrategias de protección contra la infección por tuberculosis continuará siendo importante en la práctica clínica actual.(2) (3)

Las estatinas son una clase de medicamentos para reducir el colesterol. Mediante la inhibición dirigida de la síntesis de colesterol, las estatinas se usan como fármacos fundamentales para la prevención primaria y secundaria de la aterosclerótica. A sí mismo, la evidencia informó varios otros efectos farmacológicos potenciales de las estatinas además de su eficacia reductora de lípidos, como antiinflamatorios, anti-estrés oxidativo, regulación inmunológica y probablemente antiinfecciosas. (3)

La certeza de estudios experimentales mostró que las estatinas lograrían mejorar la respuesta inmune del huésped hacia la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Así mismo, las estatinas amplían sinérgicamente la eficacia del tratamiento antituberculoso, como la rifampicina, estudios posteriores señalaron que el uso de estatinas puede estar acompañado con una reducción de la infección por tuberculosis. (4)

En el Perú en el año 2019 se registraron 41 032 casos de tuberculosis según la Dirección de Prevención y Control de tuberculosis, con prevalencia en hombres 26 103 (63,62 %) y mujeres 14 929 (36,38%) y los casos de tuberculosis pulmonar fueron de 33 470 (81,57%) y los casos de tuberculosis extrapulmonar 7530 (18,35%) y dentro del extrapulmonar prevaleció el pleural con 3763 (49,97%). En el

departamento de La Libertad se registraron 754 casos de tuberculosis (1,84%) y en el distrito de Trujillo se registraron 131 casos.(5)

De todas las enfermedades infecciosas, la tuberculosis continuará existiendo como una de las amenazas para la salud pública más importantes del mundo. La OMS tiene como objetivo eliminar la tuberculosis para 2050, pero con la tasa actual de incidencia, este objetivo es inalcanzable. En consecuencia, nuestro objetivo es evaluar si la terapia con estatinas puede prevenir la aparición activa de tuberculosis.

(1)

## **II.-MARCO TEÓRICO**

Xiafoei Li, et al (China, 2020) realizaron un metaanálisis con 9 estudios observacionales con 2 133 735 pacientes con el fin de describir si el uso de estatinas estaría relacionado con una disminución de infectarse por tuberculosis activa. Los autores aplicaron un modelo de efectos fijos o aleatorios para agrupar los resultados según la heterogeneidad entre los estudios incluidos. Los principales resultados fueron: Se detectó una heterogeneidad significativa entre los estudios ( $p$  para la prueba  $Q$  de Cochran  $<0,001$ ,  $I^2= 93\%$ ). Los autores reportaron que el uso de estatinas se asoció con una reducción de la infección por tuberculosis activa (RR 0,60, IC del 95%: 0,45 a 0,75,  $p <0,001$ ). Los autores concluyeron que el uso de estatinas puede estar asociado con una reducción de la infección tuberculosa activa. Se necesitan ensayos controlados aleatorios (ECA) para confirmar la posible función preventiva del uso de estatinas en la infección por tuberculosis activa.(6)

Chih-Cheng Lai, et al (Taiwán, 2015); realizaron un estudio con el objetivo de investigar si el tratamiento con estatinas previno la aparición de tuberculosis activa, de una base de datos nacional de reclamaciones de seguros de salud entre 1999 y 2011. Se examinaron un total de 8098 casos nuevos de tuberculosis y 809 800 pacientes de control. El efecto protector de las estatinas en tuberculosis activa se mantuvo después de ajustar por factores de confusión individuales (RR 0,66; IC del 95%: 0,56 a 0,78) y después del ajuste de DRS (RR 0,62; IC del 95%: 0,53 a 0,72).



Los autores concluyeron que la terapia con estatinas se asoció con un menor aparición de tuberculosis activa.(7)

Mei-Yueh Lee, et al (Taiwán, 2015); realizaron un estudio con la finalidad de verificar si el uso de estatinas, bloqueadores de canales de calcio y beta bloqueadores disminuye la incidencia de infección de tuberculosis. Después de ajustar por edad, sexo, otras comorbilidades y medicamentos, los usuarios de bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta y estatinas tuvieron una asociación independiente más baja, con cocientes de riesgo de 0,76 (IC del 95%, 0,58-0,98), 0,72 (95% IC, 0,58-0,91) y 0,76 (IC del 95%, 0,60-0,97), respectivamente. Los autores concluyeron que el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueantes y estatinas puede disminuir la incidencia de infección por tuberculosis en pacientes taiwaneses de edad avanzada con diabetes tipo 2.(8)

Kim Min Chul et al (Corea del Sur, 2019) llevaron a cabo un estudio para evaluar la asociación entre las estatinas y el riesgo de tuberculosis activa. Se identificaron 107 689 usuarios de estatinas y 433 067 no usuarios de estatinas. Después del emparejamiento por puntuación de propensión, finalmente se analizaron 26 036 usuarios de estatinas y el mismo número de no usuarios de estatinas. El desarrollo de tuberculosis activa se monitoreó en estos pares emparejados durante los 11 años desde 2003 hasta 2013. El número de casos de tuberculosis activa fue de 150 en 31 645 personas/año (4,74 por 1000 personas/año). Los usuarios de estatinas tenían un riesgo significativamente menor de tuberculosis que los no usuarios de estatinas HR 0,78 (IC del 95%, 0,65 a 0,93) ( $p = 0,006$ ). Los autores concluyeron con una fuerte evidencia de que el uso de estatinas reduce el riesgo de tuberculosis activa. Se requieren más estudios sobre el efecto de las estatinas en la tuberculosis que incorporen investigaciones experimentales y clínicas.(9)

Chih-Cheng Lai, et al (Taiwán, 2016) realizaron un estudio para evaluar la asociación entre el uso de hipolipemiantes y pacientes que reciben tratamiento antituberculoso. Se examinaron un total de 8098 casos nuevos de tuberculosis y 809 800 pacientes de control. Utilizaron tres modelos de regresión logística condicional para estimar las tasas de incidencia (RR 0,74; IC del 95%: 0,63 a 0,87

$p < 0,05$ ). Los autores concluyeron que la terapia con estatinas se asoció con un menor riesgo de tuberculosis activa. Dada la naturaleza observacional de este estudio, el efecto protector contra la tuberculosis activa debe confirmarse en futuros ensayos aleatorizados.(7)

La infección por tuberculosis es ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria gram positiva, ácido alcohol resistente, que usualmente compromete a los pulmones.(10)

El proceso de infección por tuberculosis ocurre prácticamente por intermedio de la inhalación de partículas que se encuentran en el aire (aerosoles) que contienen *M. tuberculosis*, los cuales se propagan sobre todo a través de la tos, estornudos que presentan las personas con tuberculosis pulmonar activa y con cultivo de esputo considerable de bacilos (los suficientes para que una muestra sea positiva).

Las partículas aerosolizadas ( $< 5 \mu\text{m}$  de diámetro) que presentan los bacilos tuberculosos permanecen suspendidas en el aire ambiental durante horas, lo que acrecienta el riesgo de propagación .(11)

Por otro lado amplitud de transmisión de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa no tratada es muy variable. Algunas cepas de *M. tuberculosis* son más contagiosas, y los infectados con baciloscopia positiva tienden a ser más contagiosos que aquellos con positividad en el cultivo.

Las circunstancias ambientales igualmente juegan un papel muy importante para la transmisión. La diseminación se prolifera frente a la exposición duradera a pacientes no tratados que propagan los bacilos tuberculosos en espacios cerrados y poco ventilados, por consiguiente, las personas que viven hacinados presentan alto riesgo de contagio . Los profesionales de la salud que están en contacto directo con pacientes con casos activos igualmente tienen un riesgo alto de contagiarse.(10)

La transmisión del bacilo es de persona a persona por medio del aire. Al momento de toser, estornudar o escupir, el paciente con tuberculosis pulmonar propaga los bacilos tuberculosos al aire. Tan solo que una persona inhale los bacilos para quedar expuesta a la infección tuberculosa. Según estimaciones, una cuarta parte de la población mundial presenta infección por *M. Tuberculosis*. (1)

Por consiguiente las personas que presentan infección por el bacilo tuberculoso están expuestas de enfermar de tuberculosis activa a lo largo de su vida entre el 5% y el 15%. Aquellas personas con inmunodepresión, como por ejemplo, los VIH positivos o aquellos que presentan desnutrición o diabetes mellitus, igualmente los consumidores de cigarros, tienen un alto riesgo de enfermar. (1)

Pese a que la tuberculosis daña varios órganos, mayormente los casos son pulmonares. Un aproximado de 10 a 20 % del total de los pacientes adquiere afección pulmonar ocasional o como parte de una tuberculosis diseminada, pero las cifras varían de acuerdo a la población estudiada. Cuando una persona recibe los bacilos dispersos en el aire desde un paciente con tuberculosis activa, única fuente de contagio, algunos de estos bacilos alcanzarán al alvéolo. Desde allí son fagocitados por los macrófagos y son expulsados por el sistema inmune natural. (11)

Los que pasan la primera línea de defensa se propagan rápidamente en los macrófagos, penetrando las células vecinas como las células epiteliales y endoteliales, logrando un desarrollo importante que se puede diseminar a otros órganos, mediante los vasos linfáticos o por vía hematogena. Si el sistema inmunológico responde a la infección capta células inmunitarias tales como linfocitos, neutrófilos y otras células inmunes, para desarrollar un infiltrado que adopte la forma característica del granuloma. Después pasa a desarrollar una capa fibrosa que puede llegar finalmente a calcificarse, anteriormente conocida como Complejo de Ghon. Casi siempre se consideró que la reactivación provenía de estas lesiones, en cambio, últimamente se demostró que los bacilos que causan la reactivación se encuentran en otras partes del pulmón, inclusive en zonas que

parecieran no afectarse. En consecuencia, la evidencia propone que los bacilos permanecen en tejidos, órganos y células que no presentan relación directa con la zona de infección primaria. Ante situaciones desfavorables el bacilo tiene la capacidad de reducir su metabolismo a la mínima expresión. Tal respuesta está mediada por genes que son provocados por la hipoxia, igualmente en respuesta a óxido nítrico o déficit de nutrientes. (2)

Estos persisten en “reposo” por un período indeterminado, en algunos casos se presentan los llamados metabólicamente activos, que son eliminados por el sistema inmunológico y en consecuencia responden a la inducción de las células de memoria. En consecuencia, ante la infección por *M. Tuberculosis* de un receptor, logran suceder tres sucesos diferentes:

- El receptor por medio de su sistema inmunológico tiene la capacidad de expulsar al bacilo.
- El bacilo al multiplicarse no alcanza ser dominado por las células del sistema inmunológico y éste alcanza a producir una enfermedad clínica, regularmente conocida como tuberculosis activa.
- El huésped mediante sus mecanismos de defensa, es capaz de controlar el desarrollo del bacilo pese a no eliminarlo plenamente.(11)

Las estatinas son fármacos que disminuyen el colesterol, que actúa inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol. Las estatinas reducen los niveles séricos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad al inhibir la síntesis de colesterol en el hígado. (3)

Además de modificar el metabolismo de los lípidos, las estatinas exhiben efectos pleiotrópicos sobre el sistema inmunológico y la coagulación. La investigación básica ha demostrado que las estatinas podrían reducir la producción de citocinas proinflamatorias, disminuir la agregación plaquetaria, prevenir la coagulación y reducir las lesiones causadas por el estrés oxidativo. Debido a que la inflamación

local y sistémica juega un papel crítico en las enfermedades infecciosas humanas, varios metaanálisis han encontrado que el uso de estatinas podría mejorar el resultado clínico en pacientes con infecciones graves como sepsis y neumonía. (12)

Varios estudios in vitro han demostrado que el colesterol del huésped es uno de los factores más importantes durante la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, por lo tanto, es de interés determinar si el uso de estatinas (inhibidores de la biosíntesis de colesterol) se asocia con un menor riesgo de contraer tuberculosis. (13)

### **III.-METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo y diseño de investigación de estudio:**

**3.1.1 Diseño de investigación:** Cuantitativo, retrospectivo.

**3.1.2 Tipo de estudio:** Estudio secundario.

#### **3.2 Variables y Operacionalización:**

**Variables:**

**Variable independiente:** Estatinas.

**Variable dependiente:** Tuberculosis activa.

**Estatinas**

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** Las estatinas son un grupo de fármacos que se utilizan en el tratamiento de las dislipidemias porque inhiben la HMG-CoA reductasa, enzima clave en la síntesis de colesterol. (14)

**DEFINICIÓN OPEARACIONAL:** Estudios que registran la administración o no de estatinas

## **Tuberculosis activa**

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa causada por *Mycobacterium Tuberculosis*, que puede ser pulmonar o extrapulmonar, aproximadamente el 5 a 15% de las personas infectadas, las bacterias finalmente comienzan a multiplicarse y causan la tuberculosis activa.(15)

**DEFINICIÓN OPEARACIONAL:** Estudios que registran el diagnóstico o no de tuberculosis activa

### **3.3 Población:**

Se recolectaron datos de ensayos clínicos controlados, aleatorios, estudios observacionales (cohortes, casos y controles, transversales), revisiones sistemáticas y meta análisis encontrados en los diferentes motores de búsquedas (Pubmed, Medline, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Lilacs) no hubo límite por año de publicación ni idioma.

### **3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:**

#### **3.4.1 Técnica**

Los investigadores revisaron de forma independiente los datos de los artículos encontrados aplicando los términos de búsqueda del presente estudio, para luego someterlos a los criterios de inclusión y exclusión. Los investigadores frente a cualquier desacuerdo lo resolvieron mediante consenso o la intervención de terceros. Se extrajo y registro en una hoja de Microsoft Excel de forma independiente los datos de cada artículo, primero el nombre del autor, años, tipo de

estudio, país, número de pacientes involucrados, características del estudio, método estadístico usado para evaluar la asociación, resultado del análisis de asociación y conclusión del estudio.

#### 3.4.2 Instrumento:

Dado que el presente estudio es una revisión sistemática no aplica el diseño de un instrumento en particular; se aplicó los lineamientos de la guía PRISMA.

#### 3.4.3 Validación y confiabilidad del instrumento:

Dado que el presente estudio es una revisión sistemática, se aplicó los lineamientos de la guía PRISMA.

El protocolo de revisión se registró previamente en la base de datos PROSPERO (CRD42021286276) antes de que comenzar el estudio.

### **3.5 Procedimientos:**

Se recolectaron datos de ensayos clínicos, estudios observacionales (cohortes, casos y controles, transversales), revisiones sistemáticas y meta análisis encontrados en los diferentes motores de búsquedas (Pubmed, Medline, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web of Medicine) no hubo límite por año de publicación ni idioma.

Quedaron un total de 127 artículos, de los cuales después de la duplicidad quedaron 36 y posteriormente quedaron 20 elegibles que se analizaron a texto completo y por expertos, de los cuales quedaron 7 artículos para la valoración cuantitativa

### **3.6 Análisis estadístico de datos:**

Para nuestro estudio se utilizaron el OR, mientras que el RR se consideró equivalente. Para los estudios que informaron OR / RR estratificado en diferentes poblaciones, se consideraron cada análisis de subgrupos como un estudio independiente.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q de Cochran y se emplearon el estadístico I<sup>2</sup>. Para la estadística I<sup>2</sup>, un valor de cero se consideró sin heterogeneidad, 1% - 25% bajo, 26% - 50% moderado y por encima del 50% alto, respectivamente. Para explorar las posibles razones de la heterogeneidad y probar la solidez de la asociación, se realizaron análisis de subgrupos. Los subgrupos potenciales serán basados en el diseño del estudio, la calidad metodológica y los parámetros de evaluación de la exposición a la EP. El riesgo de sesgo de los estudios se elaboraron mediante la herramienta recomendada por Cochrane Score Newcastle-Otawa (NOS).

Se utilizaron forest plot para graficar la síntesis cuantitativa de las evidencias. Se elaboraron funnel plots para describir sesgo de publicación. La revisión sistemática final se envió a una base de datos (PROSPERO) para su potencial publicación.

## **IV.-RESULTADOS**



Se identificaron en la búsqueda de las bases de datos primarios en MEDLINE/PUBMED, Cochrane, LILACS, SCOPUS, Google Scholar un total de 127 artículos, de los cuales se eliminaron los 91 artículos duplicados, quedando 36 artículos en tamizaje, luego de la evaluación en texto completo de 2 expertos, médicos con especialidad en medicina interna y doctorado en Investigación clínica y Translacional, quedaron 20 artículos para la elegibilidad, de los cuales quedaron 7 artículos que hacían un total de 1 456 485 pacientes para la valoración cuantitativa de la revisión sistemática **(Figura N° 01)**.

De un total de 11 estudios considerados, 8 corresponden a cohortes retrospectivas, 1 estudio de casos y controles, 1 estudio de metaanálisis (de nuestro estudios Kim et al, Su et al, Pan et al Yeh et al) y 1 estudio de revisión sistemática (de nuestro estudios Kim et al, Su et al, Lai et al, Lee et al) Pan et al. De estos, 7 corresponden a estudios procedentes de Taiwán, 2 a China y 2 a Corea del Sur. El periodo de seguimiento fue de un mínimo de 3 años y máximo de 13 años. Los pacientes fueron mayores de 18 años, que se captaban de los registros de las bases de datos de salud de los países antes mencionados. Los estudios permiten evaluar la asociación de las estatinas en pacientes con tuberculosis activa, todos fueron pacientes asiáticos. **(Tabla N°1)**.

De los estudios de cohorte, 7 reportaron efecto significativo en disminución de incidencia de tuberculosis activa por tratamiento con estatinas; un estudio reportó que el efecto de las estatinas no se asocia con la incidencia o efecto protector contra tuberculosis activa (Kang Ya et al). **(Tabla N°2)**.

En la evaluación de sesgos se usó la herramienta *Score Newcastle-Ottawa* (NOS) para cohortes y casos y controles, de los cuales 7 estudios de cohorte y 1 estudio de caso y control obtuvieron un resultado de bajo riesgo de sesgo (puntuación de  $\geq 7$  estrellas), y 2 estudios de cohorte obtuvieron resultados de alto riesgo de sesgo (puntuación de 6 estrellas) **(Tabla N°03)**.

Se realizó el metaanálisis de estudios, 4 fueron analizados en el forest plot, 4 estudios de cohorte retrospectivo que dieron como resultado OR combinado 0,61,

IC 95% (0,48-0,78) con una heterogeneidad considerable de 78% pero estadísticamente correcto con un valor de  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2$ : 13,35 y Tau: 0,04 **(Figura N° 02)**.

Se analizaron 3 estudios que no utilizaron factor tiempo en el forest plot que dieron como resultado OR combinado 0,70 IC 95% (0,64-0,77), con una heterogeneidad de 0%, con un valor de  $p < 0,00001$ ,  $\chi^2$ :1,26 y Tau: 0,00 **(Figura N° 03)**.

**Tabla 1 Características generales de los estudios incluidos sobre impacto de las estatinas sobre tuberculosis activa.**

<b>AUTOR</b>	<b>PAÍS Y AÑO</b>	<b>PERÍODO DE SEGUIMIENTO</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>DE PACIENTES</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>CONCLUSIONES</b>
Xiaofei Li, et al (6)	China, 2020	6 años	Metaanálisis	2,133.735	Evaluar la asociación entre el uso de estatinas y la infección por tuberculosis	El uso de estatinas está asociado con una reducción de la infección tuberculosa activa
<u>Haizhen Duan</u> , et al (16)	China, 2020	6,5 años	Revisión sistemática	2,073,968	Investigar los impactos definitivos de las estatinas sobre el riesgo de tuberculosis en pacientes diabéticos y en la población general.	El uso de estatinas está considerablemente relacionado con una reducción de la infección tuberculosa activa
<u>Chih-Cheng Lai</u> , et al (7)	Taiwán, 2016	9,8 años	Cohorte	817 898	Evaluar la asociación entre el uso de hipolipemiantes y pacientes que reciben tratamiento antituberculoso.	La terapia con estatinas se asoció con un menor riesgo de tuberculosis activa

Chen Yung et al (17)	Taiwán, 2016	7 años	Cohorte	7260	Evaluar la asociación entre el uso de hipolipemiantes y pacientes con tuberculosis que reciben tratamiento antituberculoso	Ni las estatinas ni los fibratos proporcionan un beneficio clínico superior al obtenido con el tratamiento antituberculoso estándar.
Su Vincent Yi Fong et al (18)	Taiwán, 2017	13 años	Cohorte	305142	Evaluar la relación si el uso de estatinas se asocia con un menor riesgo de tuberculosis	El uso de estatinas se asocia con un menor riesgo de incidentes de tuberculosis.
Liao Kuan Fu et al (19)	Taiwán, 2017	13 años	Casos y Controles	8236	Evaluar la relación entre el uso de estatinas y tuberculosis pulmonar	El uso de estatinas se asocia con una reducción pequeña pero estadísticamente significativa del riesgo de tuberculosis pulmonar
Lee Mei Yueh et al (8)	Taiwán, 2015	11 años	Cohorte	27958	Investigar si la fuerte asociación entre la tuberculosis y la diabetes mellitus y su tratamiento en pacientes taiwaneses de edad avanzada.	El tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueantes y estatinas puede disminuir la incidencia de infección por tuberculosis.
Kim Min Chul et al (9)	Corea del Sur, 2019	11 años	Cohorte	56036	Evaluar la asociación entre las estatinas y el riesgo de tuberculosis activa con el emparejamiento por puntuación de propensión.	Una fuerte evidencia de que el uso de estatinas disminuye el riesgo de tuberculosis activa.
Pan Sheng Wei et al (20)	Taiwán, 2017	12 años	Cohorte	240782	Evaluar los efectos de las estatinas frente a los agentes reductores de lípidos que no son estatinas sobre el riesgo de estas enfermedades infecciosas (tuberculosis) en pacientes con diabetes mellitus.	En comparación con los medicamentos que no son estatinas, el uso de estatinas se asoció específicamente con un menor riesgo de tuberculosis

Yeh Jun Jun et al (21)	Taiwán, 2018	11 años	Cohorte	433	Evaluar el efecto de las estatinas en tuberculosis y neumonía en pacientes con asma y epoc.	El riesgo de tuberculosis fue menor en entre los usuarios de estatinas y corticoides orales
Kang Ya et al (22)	Corea del Sur, 2014	3 años	Cohorte	840 899	Evaluar si el uso de estatinas afecta el desarrollo de tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus.	El uso de estatinas entre los diabéticos no se asoció con un efecto protector sobre la tuberculosis

**Tabla 2 Características de los estudios incluidos en el metaanálisis incluidos sobre impacto de estatinas sobre tuberculosis activa.**

AUTOR	MEDIDA DE RIESGO EFECTO UTILIZADO	DE INTERVALO O CONFIANZA SIGNIFICANCIA	DE INTERVALO DE CONFIANZA Y SIGNIFICANCIA	MÉTODO ESTADÍSTICO SEGUIDO	VALOR DE P
-------	-----------------------------------	--	---	----------------------------	------------

Su Vincent Yi Fong et al (18)	HR(0,53)	95% (0,47-0,61)	Regresión de Cox	$P < 0,001$
Kim Min Chul et al (9)	HR(0,78)	95%( 0,65 -0,93)	Pareamiento por puntaje de propensión	$p = 0,006$
Pan Cheng Wei et al (20)	HR(0,66)	95%(0,44–0,99)	Regresión de Cox	$P < 0,001$
Yeh Jun Jun et al (21)	HR(0,49)	95%( 0,34–0,70)	Regresión de Cox	$P < 0,001$

**Tabla 3 Evaluación de sesgo de los estudios incluidos sobre el impacto de las estatinas en tuberculosis activa.**

ARTICULO EVALUADO	AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	HERRAMIENTA UTILIZADA	SELECCIÓN (4)	COMPARABILIDAD (2)	DESENLACE (3)	TOTAL	CONCLUSION
Use of lipid-lowering agents is not associated with improved outcomes		Cohorte retrospectiva	NOS	***	**	**	7	BAJO RIESGO DE SESGO

for tuberculosis patients on standard-course therapy: A population-based cohort study	Chen Yung Tai et al (17)								
Statin treatment is associated with a decreased risk of active tuberculosis: an analysis of a nationally representative cohort	Chih-Cheng Lai, et al (7)	Cohorte retrospectiva	NOS	***	**	**	7	BAJO RIESGO DE SESGO	
Statin use and the risk of tuberculosis: Data from 305,142 patients	Su Vincent Yi Fong et al (18)	Cohorte retrospectiva	NOS	***	**	**	7	BAJO RIESGO DE SESGO	
Statin, Calcium Channel Blocker and Beta Blocker Therapy May Decrease the Incidence of Tuberculosis Infection in Elderly Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes	Lee Mei Yueh et al (8)	Cohorte retrospectiva	NOS	***	**	**	7	BAJO RIESGO DE SESGO	
Population-Based Case-Control Study Assessing the Association between Statins Use and Pulmonary Tuberculosis in Taiwan	Liao Kuan Fu et al (19)	Casos y controles	NOS	***	**	**	7	BAJO RIESGO DE SESGO	
Association between Tuberculosis, Statin Use, and Diabetes: A Propensity Score-Matched Analysis	Kim Min Chul et al (9)	Cohorte retrospectiva	NOS	****	**	*	7	BAJO RIESGO DE SESGO	
Opposite effects of statins on the risk of tuberculosis and herpes zoster in patients with diabetes: A population-based cohort study	Pan Sheng Wei et al (20)	Cohorte retrospectiva	NOS	***	**	*		ALTO RIESGO DE SESGO	
Statin for Tuberculosis and Pneumonia in Patients with Asthma- Chronic Pulmonary Disease Overlap Syndrome: A Time-	Yeh Jun Jun et al (21)	Cohorte retrospectiva	NOS	***	**	*	6	ALTO RIESGO DE SESGO	

Dependent Population-  
Based Cohort Study

The effects of statin use on the development of tuberculosis among patients with diabetes mellitus	Kang Ya et al (22)	Cohorte retrospectiva	NOS	****	**	*	7	BAJO RIESGO DE SESGO
Statin Use May Be Associated With Reduced Tuberculosis Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies	Xiafoei Li, et al (6)	Metaanálisis						
Statin use and risk of tuberculosis: a systemic review of observational studies	Haizhen Duan, et al (16)	Revisión sistemática						

## V.-DISCUSIÓN

Según los resultados de esta revisión sistemática del impacto de las estatinas en tuberculosis activa, mostró que las estatinas reducen en un 39% el riesgo de tuberculosis activa, en los siete estudios incluidos en el análisis cuantitativo.

Y también cuando se hizo el análisis cuantitativo del subgrupo que trabajaron con riesgo relativo (RR) indicaron que las estatinas reducen la tuberculosis activa en un 73%

A fin de interpretar correctamente los resultados, debemos plantear varios factores relacionados con la población, mediciones de exposición y factores de confusión, por ejemplo, el estudio de casos y controles realizado por **Lai et al** en Taiwán encontró que la terapia con estatinas se asoció con un menor riesgo de enfermedad de tuberculosis activa. Este estudio mostró la probabilidad de los usuarios actuales, pasados y crónicos de estatinas respectivamente, y por lo tanto indicaron que solo el uso actual y crónico de estatinas muestra efectos protectores sobre la enfermedad de tuberculosis activa. Sin embargo, encontramos varias limitaciones y diferencias en cuanto a nuestro estudio, **Lai et al.**, como se mencionó anteriormente, en ese estudio, los usuarios de estatinas se definieron como aquellos con el uso de estatinas  $\geq 7$  días, y solo el usuario actual y el usuario crónico se asociaron con un riesgo reducido de enfermedad de tuberculosis activa. Parece poco probable que el uso de estatinas  $\geq 7$  días después de la fecha índice podría reducir la enfermedad de tuberculosis activa y existe el riesgo de sesgo debido a riesgos competitivos, las conclusiones de este estudio tendrían limitaciones para su aplicación en la práctica clínica habitual, sin embargo al igual que nuestro estudio, los autores concluyeron que las estatinas disminuyen la infección por tuberculosis activa, pese a las diferencias entre la edad de los pacientes, las comorbilidades y las dosis y tipos de estatinas.

Se sabe que se han realizado estudios para investigar la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de tuberculosis activa. Por ejemplo el estudio hecho en Taiwán por **Lee et al** que incluyó pacientes mayores de 65 años y luego de los ajustes por edad, comorbilidades y medicamentos (calcioantagonistas y beta bloqueantes) las estatinas tuvieron una asociación más baja RR 0,76 IC 95%(0,60 - 0,97), en comparación con los resultados de nuestro estudio RR 0,70 IC 95%(0,64 – 0,77) Los autores concluyeron que el tratamiento con estatinas puede estar asociado para con una menor incidencia con tuberculosis. De acuerdo a nuestra valoración, este trabajo tuvo un bajo riesgo de sesgo en los dominios de selección y comparabilidad; sin embargo, detectamos que la variable de adultos mayores a menudo se prescribió para varios resultados positivos en ellos.



**Xiafoei Li**, et al en un estudio de metaanálisis, detectó una heterogeneidad significativa 93% entre los estudios ( $p < 0,001$ ). Los resultados agrupados mostraron que el uso de estatinas se asoció con una reducción de la infección por tuberculosis activa, con RR 0,60, IC del 95%: 0,45 a 0,75,  $p < 0,001$ ) y en nuestro metaanálisis igualmente se detectó una heterogeneidad significativa, pero estadísticamente correcto, y el posible sesgo de publicación dan lugar a la incertidumbre de los hallazgos. Se necesitan estudios observacionales con períodos de seguimiento más largo y prospectivo para validar la posible eficacia preventiva del tratamiento con estatinas para la infección tuberculosa activa.

En nuestra revisión sistemática encontramos limitaciones para tener en cuenta al momento de interpretar los resultados. En primer lugar, existe una heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos. Sin embargo los análisis de subgrupos indicaron que el sexo, el estado diabético de los participantes, el diseño del estudio y otras características del estudio pueden contribuir a la heterogeneidad, como la dosis y la duración del uso de estatinas, el uso concurrente de algunos otros medicamentos que pueden afectar el riesgo de infección por tuberculosis.

En segundo lugar, aunque incluimos estudios con datos ajustados para la asociación entre el uso de estatinas y la infección tuberculosa activa, no pudimos excluir la existencia de factores residuales que pueden confundir la asociación. En tercer lugar, todos los estudios incluidos incluyeron participantes asiáticos. También debe evaluarse la asociación entre el uso de estatinas y la infección tuberculosa activa en participantes de otras razas. Por lo tanto, una asociación causal entre el uso de estatinas y la disminución de la infección por tuberculosis activa no debe derivarse de nuestro hallazgo, ya que este estudio fue un metaanálisis de estudios observacionales. Además, no pudimos determinar si las dosis, la duración o el uso de estatinas individuales pueden afectar la asociación entre el uso de estatinas y la infección por tuberculosis activa. Finalmente, como se mencionó anteriormente, este metaanálisis se basó en estudios observacionales, con una heterogeneidad

considerable y posible sesgo de publicación, lo que destaca la necesidad de futuros estudios observacionales con períodos de seguimiento más largo y prospectivo.

## **VI.-CONCLUSIONES**

El presente estudio de revisión sistemática concluye que el uso de estatinas reduce en 39 % la tuberculosis activa en estudios dependientes de tiempo y en estudios no dependientes de tiempo reduce en un 73 % el riesgo tuberculosis activa.

## **VII.- RECOMENDACIONES**

- Realizar ensayos controlados aleatorios (ECA).
- O estudios observacionales con períodos de seguimiento más largo y prospectivo.

## **REFERENCIAS**

1. Organización mundial de la salud [Internet] notas descriptivas de Tuberculosis. [Citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Barba J Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 93-112.
3. Arguedas Quesada JA. Actualización en farmacoterapia: la farmacología de las estatinas. Primera parte. Rev Costarric Cardiol. abril de 2002;4(1):13-21.
4. Guerra-De-Blas PDC, Torres-González P, Bobadilla-Del-Valle M, Sada-Ovalle I, Ponce-De-León-Garduño A, Sifuentes-Osornio J. Potential Effect of Statins on

Mycobacterium tuberculosis Infection. J Immunol Res. 15 de noviembre de 2018;2018:7617023.

5. Ministerio de Salud-Perú [Internet] Vigilancia epidemiológica de tuberculosis Perú 2019. [Citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2020/SE072020/04.pdf>
6. Li X, Sheng L, Lou L. Statin Use May Be Associated With Reduced Active Tuberculosis Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies. Front Med. 2020;7:121.
7. Lai C-C, Lee M-TG, Lee S-H, Hsu W-T, Chang S-S, Chen S-C, et al. Statin treatment is associated with a decreased risk of active tuberculosis: An analysis of a nationally representative cohort. Thorax. 2016;71(7):646-51.
8. Lee M-Y, Lin K-D, Hsu W-H, Chang H-L, Yang Y-H, Hsiao P-J, et al. Statin, calcium channel blocker and Beta blocker therapy may decrease the incidence of tuberculosis infection in elderly Taiwanese patients with type 2 diabetes. Int J Mol Sci. 2015;11369-84.
9. Kim M-C, Yun S-C, Lee S-O, Choi S-H, Kim YS, Woo JH, et al. Association between tuberculosis, statin use, and diabetes: A propensity score-matched analysis. Am J Trop Med Hyg. 2019;101(2):350-6.
10. Tuberculosis - Enfermedades infecciosas [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/micobacterias/tuberculosis>
11. Juan Carlos Rodríguez D. Tuberculosis. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de mayo de 2014;25(3):547-52.
12. Fármacos utilizados en la dislipidemia, Farmacología básica y clínica, 15e, AccessMedicina, McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 19 de octubre de 2021]. Disponible en:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3038&sectionid=257104859>

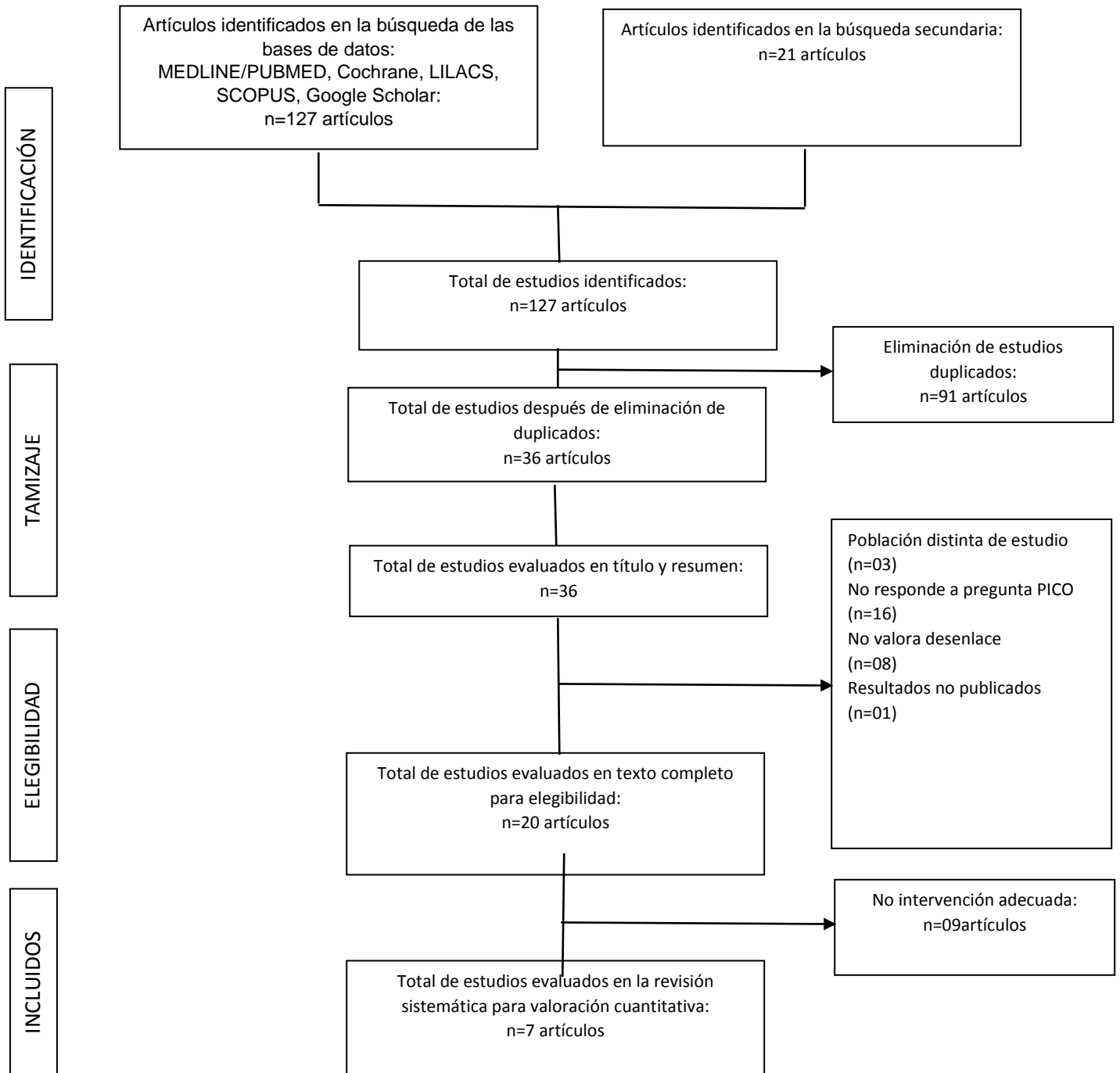
13. Su VY-F, Pan S-W, Yen Y-F, Feng J-Y, Su W-J, Chen Y-M. Statin use and impact on tuberculosis risk. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2 de septiembre de 2021;19(9):1093-8.
14. Farmacoterapia en hipercolesterolemia y dislipidemia, Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e, AccessMedicina, McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 15 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1468&sectionid=93495200>
15. Ferrufino J. Patología de la tuberculosis pulmonar. *Rev Medica Hered* [Internet]. 1993 [citado 15 de octubre de 2021];4(2). Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/395>
16. Duan H, Liu T, Zhang X, Yu A, Cao Y. Statin use and risk of tuberculosis: a systemic review of observational studies. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* abril de 2020;93:168-74.
17. Chen Y-T, Kuo S-C, Chao P-W, Chang Y-Y. Use of lipid-lowering agents is not associated with improved outcomes for tuberculosis patients on standard-course therapy: A population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2019;14(1).
18. Su VY-F, Su W-J, Yen Y-F, Pan S-W, Chuang P-H, Feng J-Y, et al. Statin Use Is Associated With a Lower Risk of TB. *Chest.* 2017;152(3):598-606.
19. Liao K-F, Lin C-L, Lai S-W. Population-based case-control study assessing the association between statins use and pulmonary tuberculosis in Taiwan. *Front Pharmacol.* 2017;8(AUG).
20. Pan S-W, Yen Y-F, Feng J-Y, Chuang P-H, Su VY-F, Kou YR, et al. Opposite effects of statins on the risk of tuberculosis and herpes zoster in patients with

diabetes: A population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(3):569-79.

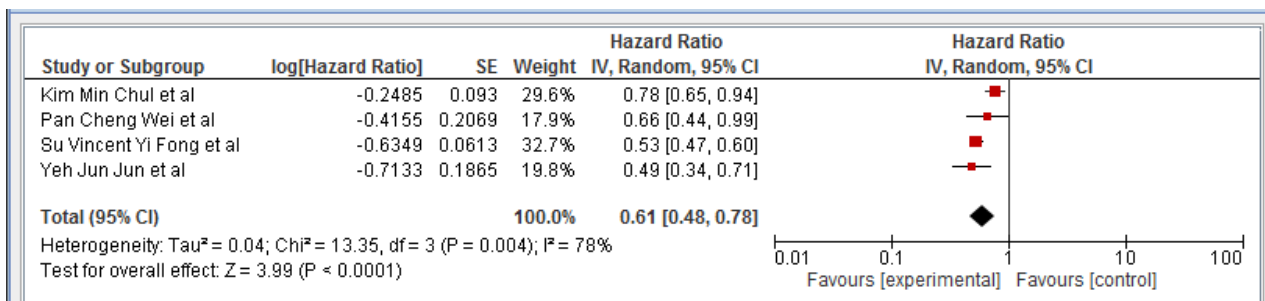
21. Yeh J-J, Lin C-L, Hsu C, Shae Z, Kao C-H. Statin for tuberculosis and pneumonia in patients with asthma–chronic pulmonary disease overlap syndrome: A time-dependent population-based cohort study. *J Clin Med.* 2018;7(11).
22. Kang YA, Choi N-K, Seong J-M, Heo EY, Koo BK, Hwang S-S, et al. The effects of statin use on the development of tuberculosis among patients with diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;7:17-24.

## **ANEXOS**

**Figura N° 01. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de los estudios primarios sobre impacto de las estatinas en tuberculosis activa**



**Figura N° 02 Forest plot del análisis de estudios incluidos sobre impacto de estatinas sobre tuberculosis activa**



**Figura N° 03 Forrest plot del análisis de estudios primarios que no consideraron tiempo en los estudios incluidos sobre impacto de estatinas sobre tuberculosis activa**

