

ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y RIESGO DE TUBERCULOSIS PULMONAR. RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE CASOS Y TESTIGOS

P. Muñoz, M. Gili, M. Calzada, L. Ruiz, A. Villanueva, A. Salido y J.R. Lacalle

Unidad Docente de Medicina de Familia de Cazoña. Cantabria y Departamento de Ciencias Socio-Sanitarias. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Se presentan los resultados de un estudio de casos y testigos de base poblacional en la Comunidad de Cantabria que analiza las relaciones entre índice de masa corporal (IMC) y tuberculosis pulmonar. Los resultados indican que a medida que el IMC disminuye va incrementándose el riesgo de tuberculosis. Estas relaciones se mantienen cuando se controla el nivel socio-económico mediante el análisis estratificado y también cuando se controlan el consumo elevado de alcohol, el antecedente de gastrectomía y la vacunación previa con el BCG mediante el análisis de regresión logística. Los resultados de este trabajo apoyan las conclusiones de estudios realizados en otros países que recomiendan la quimioprofilaxis a aquellos individuos con la prueba de la tuberculina positiva y un IMC un 15 % o más por debajo de la media, independientemente de su edad.

Body mass index pulmonary tuberculosis risk. Results of a study of cases and witness.

The results of a population-based case-control study in the Community of Cantabria analyzing the relationship between body mass index (BMI) and pulmonary tuberculosis are discussed in this article. Results show a progressive increase in tuberculosis risk with decreasing BMI. This trend is maintained even when controlling socio-economic level by means of stratified analysis, and also when simultaneously controlling heavy alcohol consumption, prior gastrectomy and BCG vaccination by means of logistic regression analysis. These results support the conclusions of recent foreign studies that recommended chemoprophylaxis for those subjects with a positive tuberculin test and a BMI 15 % or more under the arithmetic mean, independently of age.

Arch Bronconeumol 1991; 27:166-170

Introducción

Diversos estudios han descrito la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet y el riesgo de padecimiento de tuberculosis pulmonar¹. En estos estudios se ha encontrado que el riesgo de tuberculosis pulmonar es mayor en aquellos individuos con un IMC por debajo de la media.

En un estudio realizado en reclutas norteamericanos, en los que se controló el peso y la talla al incorporarse a filas y que fueron seguidos durante cuatro años, se encontró que entre aquellos cuyo IMC era inferior en un 10 % al de la media aritmética de la muestra, la incidencia de tuberculosis pulmonar fue tres veces superior a la del resto². En otro estudio de reclutas con un diseño similar se encontraron unos resultados semejantes³. Cabe destacar que en estos estudios los resultados se calcularon controlando el estatus de infección previo al inicio del estudio^{2,3}.

En Noruega se analizó la asociación entre IMC e incidencia de tuberculosis en personas mayores de 14 años y se encontró que, a medida que disminuía el IMC, aumentaba el riesgo. La incidencia de tuberculosis, ajustada por la edad, fue 3,1 veces superior en el grupo con el IMC más bajo cuando se comparó con el grupo con el IMC más alto, y 2,5 veces mayor que el grupo cuyo IMC estaba en la mediana⁴.

Algunos autores sugieren que el IMC bajo es factor de riesgo no sólo como indicador de desnutrición sino que los mismos factores genéticos que determinan una constitución física con un IMC bajo, condicionan también una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad tuberculosa²⁻⁶.

No obstante, un IMC bajo suele estar asociado con una serie de variables que, a su vez, constituyen independientemente factores de riesgo de tuberculosis pulmonar, como la edad, el consumo de alcohol, el nivel socioeconómico y otros. Por lo tanto, pueden producirse: a) sesgos de confusión, y/o b) fenómenos de interacción no detectables en un análisis simple univariado.

Recibido el 16-7-1990 y aceptado el 9-10-1990.



Estos hechos justifican que para poder analizar el papel del IMC como variable predictora de tuberculosis pulmonar sea recomendable:

1. Diseñar estudios en los que pueda compararse simultáneamente la prevalencia de IMC bajo en una muestra de casos de tuberculosis y en una muestra representativa de la población general.

2. Llevar a cabo un análisis multivariado de los resultados que controle el sesgo de confusión y cuantifique la interacción, si la hay, del resto de variables que son, simultáneamente, factores de riesgo de tuberculosis y factores asociados a un IMC bajo.

En este artículo se presentan los resultados de un estudio de casos y testigos de base poblacional, en el cual se analiza el papel del IMC como factor predictivo de tuberculosis pulmonar, controlando las hipotéticas variables de confusión e interacción mediante el análisis de regresión logística.

Métodos

Diseño muestral

El universo de estudio fue la Comunidad Autónoma de Cantabria. El diseño elegido fue el de un estudio de casos y testigos, en el cual los casos fueran casos recientemente diagnosticados de tuberculosis pulmonar (casos "incidentes"), y los testigos una muestra representativa de la población general, emparejándolos según la edad (estar incluidos en el mismo intervalo de 5 años), sexo y lugar de residencia (residir en el mismo municipio).

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el método de Schlesselman⁷, fijando un error alfa del 5 %, una potencia del 90 %, una relación caso/testigo de 1, una proporción de casos expuestos (IMC inferior al 10 % de la media aritmética del IMC) del 40 % y una proporción de expuestos entre los testigos del 20 %. Las prevalencias de exposición se fijaron arbitrariamente a partir de los resultados de los estudios previamente mencionados²⁻⁴, ya que no se disponía de datos de estudio españoles o de estudios realizados en países geográficamente más cercanos. De acuerdo con estos parámetros, el tamaño necesario calculado fue de 106 casos y 106 testigos. No obstante, basándonos en el cálculo del tamaño necesario para verificar otras hipótesis del estudio y para una manipulación más cómoda de los datos, se decidió aumentar el tamaño de la muestra hasta 200 casos y 200 testigos.

Selección de casos

Para la definición de caso de tuberculosis pulmonar se emplearon los criterios de la American Thoracic Society (ATS)⁸. Se incluyeron todos aquellos enfermos declarados a la Dirección General de Salud que cumplían los criterios de la ATS. Para verificarlo, uno de nosotros (PMC) revisó la historia clínica de cada uno de los casos notificados.

Quedaron excluidos del estudio los individuos que, a pesar de haber sido declarados a la DGS como casos de tuberculosis pulmonar, ya habían sido declarados previamente o no cumplían los criterios de la ATS. En este sentido, fueron excluidos cuatro sujetos: dos por error diagnóstico (uno fue diagnosticado finalmente de neumonía y otro de cáncer broncopulmonar) y dos por pertenecer a la categoría 4 de la clasificación de la ATS, es decir, por presentar una historia antigua de enfermedad tuberculosa (no declarada), pero sin enfermedad activa actual. Así, los casos incluidos fueron los diagnosticados por primera vez de tuberculosis pulmonar activa durante el período enero de 1986-mayo de 1987.

Selección de testigos

Se consideraron sujetos elegibles como testigos a todos los individuos de la comunidad autónoma que no tuvieran entre sus antecedentes el padecimiento previo o actual de tuberculosis. Se utilizaron como fuentes de datos los Padrones Municipales actualizados de todos los municipios de Cantabria. El Servicio de Informática de la Diputación Regional de Cantabria proporcionó para cada caso cua-

tro posibles testigos (un titular y tres reservas) elegidos de forma aleatoria entre los sujetos de los respectivos municipios que cumplieran con los requisitos de sexo y edad exigidos para el emparejamiento. Del total de 48 testigos excluidos, 12 lo fueron por presentar antecedentes de padecimiento de tuberculosis pulmonar, cuatro por fallecimiento, 16 por no vivir en el domicilio que figuraba en el padrón, seis por estar temporalmente ausentes, cinco por ser localizados pero no poder contactarse con ellos tras tres visitas y cinco porque rechazaron participar en el estudio. Los testigos excluidos fueron sustituidos por los reservas, los cuales, como acaba de exponerse, fueron seleccionados por el mismo procedimiento aleatorio que los titulares. Finalmente, se estudiaron 203 testigos.

No se ofrecieron incentivos económicos a los casos ni a los testigos, quienes fueron invitados a participar en el estudio mediante una carta enviada a su domicilio y un ulterior contacto (personal o por teléfono) previo a la entrevista, que se realizó en el domicilio de los participantes.

Cuestionario

El cuestionario fue diseñado como un instrumento para entrevistas personales y constaba de 41 ítems, entre los que se incluían datos de identificación, variables demográficas, variables sociales, consumo de alcohol, tabaco y drogas, peso, talla, antecedentes de enfermedades, tratamientos recibidos y otras variables relacionadas.

El registro del peso en kg y de la talla en cm, se hizo siguiendo la metodología de Edwards², en la que a los casos se les preguntó por su peso al inicio de la enfermedad y a los testigos por su peso actual. Para comprobar la validez de este método en nuestro medio, en el estudio piloto (primeros 30 testigos) se compararon las mediciones declaradas de peso y talla con las mediciones directas que se hicieron con estos participantes, obteniéndose en ambos casos (peso y talla) coeficientes de correlación superiores a 0,9.

El consumo diario de alcohol en ml se obtuvo a partir de las preguntas adaptadas del cuestionario del estudio de la respuesta Comunitaria a los problemas relacionados con el alcohol⁹, ya validadas en España^{10,11}. El nivel socioeconómico se elaboró siguiendo el procedimiento recomendado por Abramson¹², a partir de las variables nivel de estudios, profesión, ingresos mensuales familiares, tipo de vivienda y área de residencia.

Una explicación detallada del contenido y procedimientos del cuestionario ha sido publicada recientemente³.

Análisis estadístico

El análisis simple y el análisis estratificado de las relaciones entre IMC y tuberculosis pulmonar se llevó a cabo empleando el método recomendado por Mantel y Haenszel¹⁴. La heterogeneidad del efecto en los distintos estratos se midió utilizando el procedimiento recomendado por Brelow¹⁵ y las pruebas de tendencia lineal según el método de Cochran¹⁶.

Se elaboró un modelo de regresión logística múltiple en el cual se incluyeron las hipotéticas variables de confusión e interacción, y a partir del modelo saturado se procedió a buscar el modelo de mayor validez y precisión^{17,18}.

Para el análisis simple y estratificado se aplicó el programa BMDP4F y las estimaciones de máxima verosimilitud de los coeficientes de regresión logística y sus correspondientes errores estándar se obtuvieron empleando el programa BMDPLR, del paquete estadístico BMDP¹⁹.

Resultados

Se dividió inicialmente a la serie de casos y de testigos en dos grupos, según su IMC fuese inferior o, igual o superior, a la media aritmética de este índice en los testigos (23,9 kg/m²). En la tabla I puede apreciarse que la *odds ratio* de presentar un IMC inferior a la media y padecer tuberculosis pulmonar fue de 2,76, que, con un margen de confianza del 95 %, oscila entre 1,84 y 4,12 ($p < 0,001$).

A continuación se analizaron las diferencias de riesgo, utilizando como punto crítico el valor del IMC inferior al 15 % de la media aritmética. Los resultados



TABLA I
Distribución de casos y testigos según IMC medio

	IMC > a la media (%)	IMC = o > a la media (%)
Casos	135 (60,5)	64 (35,8)
Testigos	88 (39,5)	115 (64,2)

Odds ratio = 2,76
Límites de confianza de la odds ratio (95 %) = 1,84-4,12; p < 0,001.

TABLA II
Distribución de casos y testigos según IMC inferior al 15 % del IMC medio

	IMC igual o inferior a -15 % de la media (%)	IMC superior a -15 % de la media (%)
Casos	65 (73,9)	134 (42,8)
Testigos	23 (26,1)	179 (57,2)

Odds ratio = 3,77
Límites de confianza de la odds ratio (95 %) = 2,28-6,26; p < 0,001.

TABLA III
Distribución de casos y testigos ante distintos valores del IMC

	% de desviación de la media del IMC			
	-15 % ó menos (%)	-14,9 %-0 % (%)	0,1 %-24,9 % (%)	25 % o más (%)
Casos	65 (73,9)	91 (51,4)	37 (32,2)	6 (28,6)
Testigos	23 (26,1)	86 (48,6)	78 (67,8)	15 (71,4)
	OR = 1	OR = 0,37	OR = 0,17	OR = 0,14

Prueba del chi cuadrado para la tendencia lineal de la odds ratio (OR): 36,7; (p < 0,0001)

aparecen en la tabla II, donde puede verificarse que en este caso la Odds Ratio fue de 3,77 y que con un 95 % de margen de confianza osciló entre 2,28 y 6,26 (p < 0,001).

En la tabla III se exponen los valores de la odds ratio ante distintos valores del IMC, tomando como valor de comparación los IMC inferiores al 15 % de la media aritmética. Puede apreciarse que hay un gradiente biológico lineal: a mayor IMC, menor riesgo de padecimiento de tuberculosis.

Con la finalidad de valorar el posible sesgo de confusión de la variable nivel socio-económico, se hizo un análisis estratificado dividiendo a los participantes en dos subgrupos: nivel socio-económico bajo y nivel socio-económico no bajo. Los resultados aparecen en la tabla IV, donde puede apreciarse que si bien el riesgo es mayor en el nivel socio-económico bajo que en el no bajo, al controlar esta variable mediante el método de Mantel y Haenszel, se obtiene una odds ratio ajustada de 3,23, que oscila con un 95 % de confianza entre 1,90 y 5,48 (p < 0,001). No se encontró modificación de efecto (interacción) entre estratos; la prueba de heterogeneidad de efecto dio un valor del chi-cuadrado no significativo (p = 0,46).

TABLA IV
Análisis estratificado de las relaciones entre IMC y tuberculosis pulmonar, controlando el nivel socio-económico

Nivel socio-económico bajo		
	IMC igual o inferior a -15 % de la media (%)	IMC superior a -15 % de la media (%)
Casos	22 (95,7)	22 (75,9)
Testigos	2 (4,3)	7 (24,1)
Odds ratio = 7,0		
Nivel socio-económico no bajo		
	IMC igual o inferior a -15 % de la media (%)	IMC superior a -15 % de la media (%)
Casos	43 (66,7)	112 (39,4)
Testigos	22 (33,3)	172 (60,6)
Odds ratio = 3,0		

Odds ratio de Mantel y Haenszel = 3,23
Límites de confianza de la odds ratio (95 %) = 1,90-5,48; p < 0,001

En la tabla V se exponen los resultados del análisis de regresión logística múltiple, en cuyo modelo se incluyeron las variables IMC (15 % o más por debajo de la media aritmética versus el resto), nivel socioeconómico ("no bajo" versus "bajo"), consumo diario de etanol (80 o más ml de etanol versus el resto), vacunación con BCG (vacunados versus no vacunados) y antecedentes de gastrectomía previa (gastrectomizados versus no gastrectomizados). Puede observarse que, al controlar simultáneamente el resto de variables, la odds ratio ajustada es de 3,89, que con un margen de confianza del 95 % oscila entre 2,19 y 6,89 (p < 0,01).

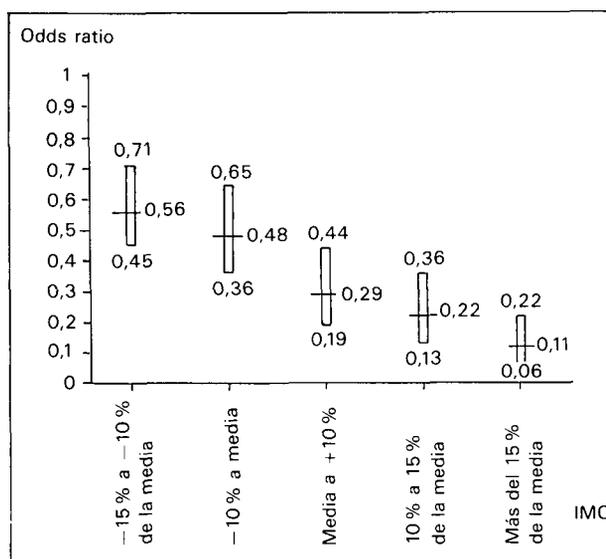


Fig. 1. Efecto protector sobre el riesgo de tuberculosis de los valores crecientes del índice de masa corporal (IMC). Los límites de confianza de la odds ratio se han calculado con un margen de confianza del 95 %. Las unidades que aparecen en la abscisa son porcentajes del valor medio de referencia (la media aritmética del IMC en los testigos).



TABLA V

Resultados del análisis multivariado mediante regresión logística del IMC inferior al 15 % de la media como factor de riesgo de tuberculosis controlando otras hipotéticas variables de confusión

Variable	CRL	EE	CRL/EE	P	OR	LCI	LCS
IMC	1,358	0,291	4,654	< 0,01	3,89	2,19	6,89
Nivel socioeconómico	-1,482	0,424	-3,495	< 0,01	0,23	0,10	0,52
Consumo de alcohol	1,280	0,268	4,768	< 0,01	3,60	2,12	6,09
Gastrectomía	0,294	0,925	0,318	NS	1,34	0,22	8,23
BCG	-0,276	0,242	-1,142	NS	0,76	0,47	1,21

CRL: coeficientes de regresión logística;

EE: error estándar;

OR: *odds ratio*;

LCI: límite de confianza inferior a la *odds ratio* con un 95 % de margen;

LCS: límite de confianza superior de la *odds ratio* con un 95 % de margen

En la figura 1 se exponen los valores de las *odds ratios* calculadas a partir de los coeficientes de regresión logística en un modelo que incluye las variables mencionadas previamente y en el que se compara cada valor del IMC con el inferior al 15 % de la media del IMC, manteniéndose la tendencia lineal de mayor efecto protector a mayor valor del IMC.

Discusión

Los resultados de este estudio sustentan la teoría de que un IMC bajo es un factor de riesgo independiente de padecimiento de tuberculosis pulmonar, con todas sus implicaciones en el campo de la prevención.

Una duda que puede surgir al analizar los resultados de un estudio de casos y testigos como éste es que el IMC bajo sea un efecto y no un factor de riesgo de la tuberculosis y que, por lo tanto, la hipotética asociación causal sea un sesgo de precedencia-consecuencia atribuible al diseño retrospectivo de este tipo de estudios²⁰. Diversos hechos van en contra de esta hipótesis.

Estudios longitudinales realizados en EE.UU.^{2, 3, 21} y en Noruega⁵, demuestran que el IMC bajo estaba presente varios años antes de iniciarse la enfermedad, y que estas personas presentaron riesgos cinco veces mayores que aquellas con IMC normal o elevado. Por otra parte y además de las precauciones explicadas en el diseño, en este estudio el riesgo más elevado entre los que tienen un IMC bajo también aparece entre las clases sociales altas, en las que es poco probable que la enfermedad produzca una alteración notable de los parámetros antropométricos.

Asimismo, en este estudio la asociación persiste incluso cuando se controla el efecto confusor del consumo elevado de alcohol, que suele ser considerado factor de riesgo de tuberculosis por su efecto directo inmunodepresor y por su efecto sobre el estatus nutricional y ello ocurre controlando simultáneamente otras variables predictivas como el nivel socio-económico, la gastrectomía previa y la vacunación con el BCG.

Estos hallazgos son una aportación más que apoya la hipótesis de que esta asociación se debe a factores genéticos subyacentes asociados tanto a la constitu-

ción física como a la resistencia frente a la tuberculosis. La constitución física, que se ha medido con el IMC, tiene una base genética, al igual que la resistencia a las infecciones²², por lo tanto, existe una plausibilidad biológica en el planteamiento de esta hipótesis.

Finalmente, la hipotética asociación causal aparece sustentada por el gradiente biológico "descenso del IMC-aumento del riesgo", que aparece tanto en el análisis simple como en el multivariado. Con otras palabras, tanto controlando como no controlando las hipotéticas variables de confusión, se demuestra que a medida que disminuye el IMC, aumenta progresivamente el riesgo de tuberculosis.

Así, las razones anteriormente comentadas de consistencia, magnitud de la asociación causal, plausibilidad biológica y gradiente biológico refuerzan la hipótesis de que existe una asociación causal real e independiente de otros factores entre constitución física y tuberculosis. Esta asociación debería estimular la investigación sobre marcadores genéticos más específicos que el IMC que permitan definir con mayor precisión a esta población más susceptible.

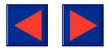
¿Cuál es la relevancia y aplicabilidad de este tipo de investigación?

En estudios publicados recientemente en los EE.UU. se ha propuesto que se considere al IMC en el momento de evaluar las indicaciones de la quimiopreprofilaxis en caso de una prueba de la tuberculina positiva y se ha recomendado que ante un IMC con un 15 % o menos del IMC medio se recomiende quimiopreprofilaxis, independientemente de la edad^{1, 23, 24}.

Los resultados de nuestro estudio apoyan las bases científicas de estas recomendaciones en nuestro medio, ya que no sólo reproducen la asociación causal encontrada en otros países, sino que, además, se demuestra que dicha asociación causal se mantiene incluso tras el control de diversos hipotéticos factores de confusión.

BIBLIOGRAFÍA

- Snider DE. Tuberculosis and body build. (Editorial). JAMA 1987; 258:3.299.
- Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA. Height, weight, tuberculous infection and tuberculous disease. Arch Environ Health 1971; 22:106-112.



3. Palmer CE, Jablon S, Edwards Q. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am Rev Tuberc* 1957; 76:517-539.
4. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1986; 69:355-362.
5. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1983; 679(supl):1-54.
6. Cameron N, Scheepers L. An anthropometric study of pulmonary tuberculosis patients from Taung, Bophuthatswana. *South Africa Hum Biol* 1986; 58:251-259.
7. Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press 1982.
8. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:343-351.
9. De Roumanic M. Community response to alcohol-related problems, instrument package. WHO unpublished document MNH/83.33, 1983.
10. Gili M, Giner J, Lacalle JR et al. Patterns of consumption of alcohol in Seville, Spain. Results of a general population survey. *Brit J Addict* 1989; 84:277-285.
11. Diez-Manrique F. Working paper by Santander. Third meeting of principal investigators in the WHO collaborative study on community response to alcohol-related problems. San Marino, 25-28 april, 1989.
12. Abramson JH. Survey methods in community medicine. New York: Churchill Livingstone 1979.
13. Muñoz P. Factores de riesgo de la enfermedad tuberculosa en Cantabria. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla 1990.
14. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22:719-748.
15. Brelow NE, Day DE. Statistical methods in cancer research. Vol 1. Analysis of case-control studies. IARC Scientific Publication n. 32 Lyon: IARC 1980.
16. Cochran WG. Some methods for strengthening the common chi-square tests. *Biometrics* 1954; 10:417-441.
17. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. Principles and quantitative methods. Belmont: Lifetime Learning Publications 1982.
18. Lemeshow S, Hosmer DW. Estimating odds ratios with categorically scaled covariates in multiple logistic regression analysis. *Am J Epidemiol* 1984; 119:147-151.
19. Dixon WJ (Editor). BMDP statistical software manual. Berkeley; University of California Press 1990.
20. Gili M, Martínez E, Nieto C. Los estudios de casos y testigos. Los estudios transversales. *Rev Enferm Infecciosas* 1989; 7:559-563.
21. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the Southern United States. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93:171-183.
22. Bates JH. Tuberculosis susceptibility and resistance. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:20-24.
23. Rose DN, Schchter CB, Silver AL. The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis: A decision analysis for low-risk tuberculin reactors. *JAMA* 1986; 256:2.709-2.713.
24. Comstock GW. Prevention of tuberculosis among tuberculin reactors: Maximizing benefits, minimizing risks. *JAMA* 1986; 256:2.729-2.730.