



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**ASOCIACIÓN ENTRE TUBERCULOSIS Y CONSUMO DE COCAÍNA EN  
RESULTADOS DESFAVORABLES AL TRATAMIENTO  
ANTITUBERCULOSO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS**

**ASSOCIATION BETWEEN TUBERCULOSIS AND COCAINE ON  
NEGATIVE OUTCOMES OF TUBERCULOSIS TREATMENT: A  
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**AUTORES:**

FRANCO FABRICIO CARPIO CHANAMÉ

RENZO JOSÉ LINDO CAVERO

CAROLINA YOLANDA SALGUERO ALEJOS

DORA ROSARIO TORRES CHALA

**ASESOR:**

PAULO RUIZ GROSSO

LIMA - PERÚ

2021



## **JURADOS**

Presidente: Médico Nefrólogo: Cesar Loza Munarriz  
Vocal: Médico Neumólogo: Karla Tafur Bances  
Secretario: Médico Infectólogo: Leslie Soto Arquñigo

Fecha de sustentación: 26 de mayo del 2021

Calificación: Aprobado

**ASESOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Paulo Jorge Martín Ruiz Grosso

Médico Psiquiatra

Departamento Académico de Medicina

Instituto de Salud Mental Honorio Delgado Hideyo Noguchi

Unidad de Tuberculosis del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von

Humboldt

ORCID: 0000-0001-8003-5171

## **DEDICATORIA**

A Dios, a mis padres, César y Ketty, porque sin su constante esfuerzo, motivación y guía no hubiera sido posible lograr lo logrado.

A mis padres, cuyo esfuerzo y perseverancia han logrado que cumpla con todos mis objetivos.

A mi familia, quienes todos los días me demuestran que la perseverancia es la clave para salir adelante y que no hay límites para nuestros sueños.

A Dios y a la Virgen, a mis padres, Dora Chala y Conrado Torres, por su apoyo incondicional y por haber compartido cada triunfo y derrota a mi lado. De modo especial, a César Torres, por inspirarme a dar siempre lo mejor de mí con su ejemplo y a todos los demás miembros de mi familia, por alentarme en cada paso.

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestro asesor, por habernos brindado gratuitamente su tiempo y compartirnos su experiencia sin la cual no hubiera sido posible llevar a buen término este proyecto.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

El presente trabajo no contó con fuentes de financiamiento.

## **DECLARACIÓN DE LOS AUTORES**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVOS.....	4
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
IV. RESULTADOS .....	8
V. DISCUSIÓN.....	15
VI. CONCLUSIONES.....	22
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23
ANEXOS	

## RESUMEN

**Antecedentes:** La tuberculosis es una enfermedad muy prevalente y con alta mortalidad a nivel global. En Perú, por su alta prevalencia, la prevención y el tratamiento son de gran interés nacional. El consumo de drogas constituye un factor de riesgo para recaídas en pacientes que iniciaron tratamiento antituberculoso (12), de estas, la cocaína y la marihuana encabezan las drogas ilegales consumidas en la población peruana. **Objetivo:** Determinar la evidencia existente de la asociación entre consumo de cocaína y el resultado del tratamiento antituberculoso. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática a través de la búsqueda de literatura disponible en bases de datos como PubMed, Ovid, EBSCOhost y Lilacs, además del buscador académico Google Scholar haciendo uso de términos estructurados de búsqueda y se llevó a cabo un metaanálisis mediante el uso de STATA 16. **Resultados:** Se incluyeron 5 artículos. La asociación entre el consumo de crack o cocaína con la pérdida en el seguimiento o no completar el tratamiento antituberculoso mostró un  $OR=2,73$  ( $95\%IC=1,33-5,61$ ). El subgrupo de tuberculosis activa mostró una fuerte asociación entre el consumo de crack o cocaína y pérdida en el seguimiento ( $OR=7,029$ ;  $95\%IC=2,66-18,57$ ), mientras que el subgrupo de tuberculosis latente mostró una asociación no significativa con no completar el tratamiento ( $OR=1,26$ ;  $95\%IC=0,77-2,05$ ). **Conclusiones:** El consumo de crack o cocaína está asociado con pérdida en el seguimiento o no completar el tratamiento contra la tuberculosis. La asociación no es significativa en el subgrupo de tuberculosis latente.

**Palabras claves:** Cocaína, Tuberculosis, Revisión Sistemática (DeCS).

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis is a prevalent disease and has a high global mortality rate. In Peru, due to its high prevalence, prevention and treatment are national objectives. Drug consumption is a risk factor for relapse for patients who have initiated tuberculosis treatment (12), of which, cocaine and marijuana lead the illegal drugs consumed by Peruvian population. **Objective:** This study determines the present evidence of the association between the cocaine consumption and the outcome of the treatment for tuberculosis. **Methods and Materials:** Systematic review searching for the available literature through databases as PubMed, Ovid, EBSCOhost and Lilacs as well as the academic searcher Google Scholar using structured search terms and a meta-analysis through STATA 16. **Results:** We included 5 articles. The association between crack or cocaine consumption and loss to follow up or non-completion of treatment showed an OR=2, 73 (95% CI=1,33-5,61). The active tuberculosis subgroup showed a strong association between crack or cocaine consumption and loss to follow up (OR=7,029; 95% CI=2,66-18,57), while the latent tuberculosis subgroup showed a nonsignificant association with non-completion of treatment (OR=1,26; 95% CI=0,77-2,05). **Conclusions:** Consumption of crack or cocaine is associated with loss to follow up or non-completion of tuberculosis treatment. This association is nonsignificant in the latent tuberculosis subgroup.

**Keywords:** Cocaine, Tuberculosis, Systematic Review (DeCS)

## I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una de las enfermedades más prevalentes del mundo. Se estima que para el 2014 alrededor de un cuarto de la población mundial habría sido infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*, desarrollando por lo menos un estadio latente de la infección (1), lo que ha provocado que alrededor de 10 millones de personas tengan alguna forma de enfermedad por TBC y cerca de 1,2 millones mueran por esta causa en el año 2019. De esta manera, la TBC se posiciona entre las diez enfermedades con mayor mortalidad a nivel global y como la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso, por encima del VIH/SIDA (2).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad son la inmunosupresión, estado nutricional, comorbilidades, factores socioeconómicos y abuso de sustancias (3, 4), siendo este último el factor de riesgo comportamental más común encontrado en un reporte de los Estados Unidos (5). Por otro lado, entre los factores asociados a una pobre respuesta terapéutica encontramos resistencia bacteriana, edad, consumo de alcohol, inmunosupresión, gran extensión radiológica, etc. (6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto la erradicación de esta enfermedad a través de la estrategia “Fin de la Tuberculosis” la cual busca terminar con la pandemia de TBC para el año 2035. Para esto, se establecieron pilares entre los que destacan la prevención y atención integral centrada en el paciente. Sin embargo, uno de los principales retos para cumplir esta meta es la emergencia de cepas resistentes a los agentes antituberculosos (7).

La principal causa de emergencia de cepas resistentes es la falla al tratamiento antituberculoso, la cual, además de los factores ya mencionados, se ha encontrado asociada a trastornos mentales y de consumo de sustancias; por ejemplo, en Perú tanto el uso de drogas legales e ilegales se encuentran asociados a una mayor probabilidad de abandonar el tratamiento (8).

En nuestro país, la lucha contra la TBC se considera de interés nacional, por lo que es una política de Estado. Sin embargo, de acuerdo a la Sala Situacional de tuberculosis - 2019 del Ministerio de Salud se ha observado un incremento en el número de casos nuevos de TBC, con 28 892 casos nuevos y una incidencia de 88,8 casos por 10 000 habitantes, lo cual es mayor en comparación a años pasados. Para el año 2018 se observó que de los pacientes que iniciaron tratamiento, 5,6% lo abandonaron y 4,4% fallecieron, es así que solo el 84,3% logró el éxito en su tratamiento, siendo un porcentaje menor en comparación al 87,3% registrado en el 2017 (9).

Se ha reportado una prevalencia variable (10%-59%) de tuberculosis latente entre usuarios de drogas ilícitas (4). En Brasil se encontró una prevalencia del 58% de tuberculosis latente en usuarios de crack (10). Además, se ha teorizado que el consumo de crack es un factor de riesgo independiente para desarrollar tuberculosis debido al daño pulmonar causado por las sustancias inhaladas (11). Asimismo, se identificó al consumo de drogas (marihuana, cocaína y terokal) como un factor de riesgo para recaídas en pacientes que iniciaron tratamiento antituberculoso (12).

Dentro de los derivados de la cocaína, en Perú la pasta básica de cocaína (PBC) es de fácil acceso, bajo costo y puede generar una forma grave de dependencia al poco

tiempo de iniciar su consumo, la cual es difícil de tratar, configurando uno de los principales problemas relacionados al tráfico ilícito de drogas en el país (13).

Según la Encuesta Nacional Sobre el Consumo de Drogas del año 2010, 4,8% de los peruanos consumieron alguna vez en la vida una droga ilegal y 3,2% consumieron alguna vez cocaína (clorhidrato) o PBC, mientras que la prevalencia del consumo actual (en el último mes) fue de 0,9% y 0,6% respectivamente. Entre los consumidores recientes (últimos 12 meses) y actuales de cocaína y PBC se encontró signos de dependencia en 47,8% y 59,6% respectivamente. En Lima Metropolitana y Callao se encontró que, para el año 2012, la prevalencia de vida de consumo de alguna droga ilegal fue de 7,1%, ocupando la cocaína (PBC o clorhidrato) el segundo lugar con un 3,2%, mientras que el consumo actual fue de 0,2% (14).

Una cohorte prospectiva realizada en Brasil encontró una asociación entre el uso actual o pasado de cocaína y/o crack con falla en el tratamiento antituberculoso, llegando a tener el mayor poder de asociación el uso actual de crack, en comparación de otras variables (15).

Por todo lo expuesto, y en virtud de la importancia de la tuberculosis en nuestro medio, así como de la prevalencia considerable de consumo de drogas tanto legales como ilegales, realizamos este metaanálisis que valora la relación entre el consumo de cocaína y sus derivados con la tuberculosis como un posible factor negativo en el tratamiento de esta patología.

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar la evidencia presente de la asociación entre consumo de drogas ilegales que contengan cocaína y resultados negativos (fallecimiento, fracaso al tratamiento y pérdida en el seguimiento) o no completar tratamiento en pacientes con tuberculosis activa y latente, pulmonar o extrapulmonar y con cualquier grado de sensibilidad antibiótica.

### **Objetivos específicos:**

1. Realizar una síntesis de la literatura existente respecto a la asociación entre consumo de drogas ilegales que contengan cocaína y resultados negativos (fallecimiento, fracaso al tratamiento y pérdida en el seguimiento) o no completar tratamiento en pacientes con tuberculosis activa y latente, pulmonar o extrapulmonar y con cualquier grado de sensibilidad antibiótica.
2. Realizar análisis de sensibilidad de esta asociación por tipo de droga de consumo y tipo de tuberculosis (activa y latente, localización y perfil de resistencia antimicrobiana).

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente estudio es una revisión sistemática de la literatura científica y metaanálisis. Se buscaron estudios que evaluaran, como objetivo primario o no, la asociación entre el consumo de drogas ilegales que contengan cocaína y los resultados negativos durante el tratamiento para TBC, de acuerdo a las definiciones utilizadas por cada estudio y las establecidas por la OMS (16) que incluyen fallecimiento, fracaso del tratamiento y la pérdida en el seguimiento en pacientes con cualquier tipo de TBC (pulmonar o extrapulmonar, sensible o resistente). En los criterios de búsqueda se incluyeron estudios transversales, caso-control, cohortes y ensayos clínicos. Se consideró la exposición al uso de drogas que contengan cocaína, incluyendo la PBC, las sales de cocaína (clorhidrato y sulfato) y crack. Además, se consideró el diagnóstico de tuberculosis según cada estudio. Para la búsqueda electrónica se utilizaron las siguientes bases de datos: Ovid, EBSCOhost, Lilacs y Pubmed además del buscador académico Google Scholar. Accedimos a los artículos restringidos a través de las suscripciones de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, además solo se buscaron aquellos que estuvieran en idioma castellano e inglés. Se empleó como límite de fecha de publicación de estudio el 31 de diciembre del 2020, haciendo uso de los términos de búsqueda estructurados señalados en la Tabla 1.

Cuatro autores realizaron la búsqueda de los artículos y se confeccionó una base de datos de las referencias. Se eliminaron los duplicados. Se separaron los artículos en dos grupos para la revisión por pares de manera independiente a través de la lectura de títulos y resúmenes en el aplicativo Rayyan. En los casos en los que hubo

discrepancia se buscó la opinión dirimente del autor senior. Utilizando la misma estrategia de pares, se procedió a leer el texto completo de los artículos seleccionados y se seleccionaron aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. Cuando surgieron discrepancias respecto a la elegibilidad de un artículo, se trató de establecer su ingreso por consenso de los investigadores, al no encontrarlo fue decisión dirimente del autor senior. Se utilizó una plantilla de Google Forms donde se ingresaron los datos relevantes de cada artículo: autor, año de publicación, tipo de estudio, edad de los pacientes, tipo de tuberculosis, definición de uso de drogas ilegales, definición de resultados negativos y la decisión de inclusión en el estudio. Estos datos se trasladaron automáticamente a una hoja de Google Sheets. Los autores realizaron la extracción dividiéndose los artículos en parejas, es decir, ambos revisaron los artículos que les fueron asignados y se hizo una base de selección común; de no haber consenso, se pidió la opinión dirimente del autor senior.

La calidad metodológica de cada artículo se evaluó con la escala de Newcastle-Ottawa para cohortes y caso-control (18). Para el análisis de heterogeneidad se utilizó la prueba de Cochran Q con la hipótesis nula de no heterogeneidad y el índice  $I^2$ , considerando valores entre 0,5 y 1 como indicadores de alta heterogeneidad. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa STATA 16 para la síntesis de datos y confección de gráficos. Los estimados de medidas de asociación se realizaron utilizando el modelo de efectos aleatorios.

El protocolo de este estudio fue aprobado por la Unidad Integrada de Gestión de Investigación, Ciencia y Tecnología de las Facultades de Medicina, de

Estomatología y de Enfermería. Los investigadores se encuentran certificados por el Centro Andino de Investigación y Entrenamiento en Informática para la Salud Global en “Conducta Responsable en Investigación”. Además han recibido, como parte de sus estudios pre profesionales, capacitación en el manejo y análisis de datos. Dicha capacitación ha sido supervisada por el asesor de este protocolo. Al no haberse utilizado información individual de ningún paciente, consideramos que el riesgo de implicancias éticas es mínimo.

#### IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda en las bases de datos realizada hasta el 31 de diciembre del 2020 se encontraron 17 587 artículos: 17 400 artículos en Google Scholar, de los cuales solo pudimos acceder a 1 000, debido a una limitación en la descargas permitidas por la plataforma; 94 en Pubmed; 44 en EBSCOhost; 34 en Ovid y 15 en Lilacs. Del total de artículos descargados (1 187) se realizó la eliminación de duplicados, tras lo cual quedaron 875 artículos. Se realizó la revisión de títulos y resúmenes, en donde se excluyeron 789 artículos. Se incluyeron 42 artículos para la revisión de texto completo, de los cuales solo 5 artículos cumplieron con los criterios de selección establecidos. El número total de participantes de los 5 estudios fue de 1 656. El proceso de selección de estudios se detalla en el Gráfico 1.

De los 5 artículos que quedaron luego del proceso de selección, ninguno tuvo como objetivo principal determinar la asociación entre consumo de drogas ilegales que contengan cocaína y resultados negativos (fallecimiento, fracaso al tratamiento y pérdida en el seguimiento) en el tratamiento de pacientes con tuberculosis.

*Tulsky et. al*, *Malotte et. al* y *Pablos-Mendez et al.* llevaron a cabo la investigación en Estados Unidos, mientras que *Alistair et. al* y *Silva et. al* en el Reino Unido y Brasil, respectivamente. Dos estudios (15, 18) fueron cohortes (una retrospectiva y otra prospectiva), dos fueron ensayos clínicos aleatorizados (19, 20) y uno (11), caso-control. Todos los estudios tuvieron como definición de exposición el uso de cocaína, clorhidrato o crack, ya sea como droga única o “droga dura”; sin embargo,

ninguno detalló la frecuencia y cantidad del consumo. En ninguno de los estudios seleccionados se notificó el consumo de pasta básica de cocaína o alguna variante local.

Dos estudios (19, 20) incluyeron pacientes con diagnóstico de TBC latente y tres (11, 15, 18), de TBC activa. Los primeros consideraron como positivo el diagnóstico de TBC latente una prueba de tuberculina  $\geq 10$  mm en pacientes VIH (-) y  $\geq 5$  mm en VIH (+). Los otros tres, consideraron baciloscopia, cultivo o histopatología para el diagnóstico de TBC activa.

*Silva et al.* tuvieron como objetivo principal evaluar los factores de riesgo asociados a pérdida en el seguimiento en el tratamiento de TBC. Realizaron una cohorte prospectiva de 220 pacientes con un primer episodio de TBC y se dio seguimiento hasta que completaron el tratamiento a los 6 meses o hasta algún episodio de pérdida en el seguimiento en cualquier momento de los 6 meses. En cuanto al consumo de drogas los participantes se dividieron en 4 grupos: nunca en la vida, ex usuario de drogas ilícitas, usuario actual de cocaína como “droga dura” y usuario actual de crack como “droga dura”. Se consideró como pérdida en el seguimiento al paciente que no recibió tratamiento en al menos 30 días consecutivos, sin autorización de un médico por haber completado el tratamiento. Los autores especifican que esta definición difiere con los lineamientos de la OMS debido a una disposición del Ministerio de Salud de Brasil que considera que el cambio de 60 días a 30 días puede evitar una pérdida permanente del paciente. En el análisis bivariado se encontró que el uso de sustancias está asociado con pérdida en el seguimiento con

cOR=10,50 (95%IC: 2,72-40,51) para usuarios actuales de cocaína como droga dura y cOR= 4,12 (95%IC: 1,11-15,20) para usuarios actuales de crack como droga dura. Los OR ajustados se encuentran en la tabla 2.

*Tulsky et al.* realizaron un ensayo clínico aleatorizado con 119 participantes, buscando determinar si el incentivo monetario mejora la adherencia al tratamiento preventivo antituberculoso en personas sin hogar o en personas “marginally housed” (*marginally housed*) . Los participantes con ausencia de anomalías en rayos X y con evaluación clínica sin alteraciones iniciaron terapia preventiva con isoniacida y fueron aleatorizados en los dos grupos de intervención. El OR de no completar el tratamiento para los participantes que alguna vez usaron crack fue 1,46 (IC 95%: 0,51-4,13) y para aquellos con uso actual de crack (últimos 30 días) 0,66 (IC 95%: 0,2-2,2) estos resultados fueron estimados a partir de los datos proporcionados en el artículo.

*Malotte, et al.* realizaron un ensayo clínico aleatorizado con 163 pacientes con diagnóstico de TBC latente. Todos los participantes eran usuarios activos o recientes de drogas endovenosas o de crack. Se realizaron evaluaciones clínicas para descartar TBC activa, y una vez confirmada su elegibilidad, se inició terapia preventiva con isoniacida. El objetivo del estudio fue comparar los efectos independientes y combinados de incentivos monetarios y aplicación de la terapia directamente observada de manera activa y en el sitio de estudio de la comunidad según el porcentaje de dosis tomadas a tiempo y el porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento. A partir de los datos de frecuencia de exposición al uso

de cocaína y abandono de tratamiento se estimó que no había evidencia de asociación significativa entre los participantes que alguna vez usaron crack y no completaron el tratamiento (OR=1,2; 95%IC: 0,68-2,13). En el caso de los participantes que auto reportaron usar drogas en los últimos 30 días, se consideró como usuarios de cocaína a los referidos como “solamente crack” y “ambos” (crack más drogas endovenosas), obteniéndose un OR=1,58 (95%IC: 0,94-2,67) para no completar el tratamiento. Se realizó un tamizaje de orina para cocaína solamente y cocaína más otras drogas. Tomando ambos datos calculamos un OR igual a 1,93 (95%IC: 0,66-5,62) de no completar el tratamiento.

*Story et al.* realizaron un estudio tipo caso-control que incluyó 970 pacientes con diagnóstico de TBC pulmonar que se encontraban recibiendo tratamiento antituberculoso. El objetivo del estudio fue demostrar que el uso de cocaína incrementa el riesgo de frotis positivo en pacientes con TBC pulmonar. Los autores no definen no adherencia ni pérdida al seguimiento, sin embargo reportan los números de pacientes expuestos y no expuestos al consumo de crack con dichos resultados. A partir de la información mostrada en el estudio, calculamos que la asociación entre consumo de crack y pérdida al seguimiento tuvo un OR de 11,09 (IC 95%: 4,06-30,28).

*Pablos-Mendez et al.* analizaron una cohorte retrospectiva de 184 pacientes con TBC pulmonar y extrapulmonar de reciente diagnóstico mediante cultivo en 1991, realizando un seguimiento hasta 1994. La información de seguimiento fue recolectada a partir del registro del centro de control de tuberculosis de la ciudad de

Nueva York, historias clínicas, entre otros. El objetivo principal del estudio fue identificar predictores y consecuencias de la no adherencia al tratamiento antituberculoso, definida como el no acudir a las citas médicas por al menos 2 meses consecutivos, o 3 o más meses en el transcurso de 1 año. Además, se consideró como no adherentes a los pacientes que rechazaron el tratamiento desde el inicio. El uso de cocaína tuvo un OR = 1,64 (95%IC: 0,75-3,58) para no adherencia al tratamiento antituberculoso. La no adherencia fue considerada como pérdida del seguimiento para fines de nuestro estudio debido a la similitud con la definición establecida por la OMS.

Tres estudios encontrados (11, 15, 18) tuvieron como variable desenlace el de pérdida al seguimiento, y otros dos (19, 20), no completar el tratamiento. Ningún estudio tuvo como variable dependiente la muerte o la falla en el tratamiento, por lo que no se pudo llevar a cabo un análisis primario con todos los desenlaces inicialmente propuestos. No obstante, se consideró en el análisis el resultado de “no completar el tratamiento” encontrado en los dos estudios descritos ya que este desenlace constituye un resultado desfavorable en el tratamiento antituberculoso. En el análisis secundario, considerando a la pérdida de seguimiento y no completar el tratamiento como desenlaces, se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de crack y clorhidrato de cocaína y estos resultados en pacientes con tuberculosis activa o latente (OR=2,73; IC 95%: 1,33-5,61); sin embargo, la heterogeneidad fue alta ( $I^2=75,43\%$ ). El resultado se muestra en el gráfico 2.

En el análisis de subgrupos, se encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso actual de cocaína y/o crack y resultados negativos en el tratamiento de tuberculosis activa y latente (OR=3,30; IC 95%: 1,39- 7,82) asociados a una alta heterogeneidad ( $I^2 = 79,7\%$ ). En el caso de aquellos que alguna vez en su vida consumieron dichas drogas, la asociación no fue estadísticamente significativa (OR=1,37; IC 95%:0.58-3.24;  $I^2 = 0\%$ ).

En el subgrupo de los pacientes usuarios de crack o cocaína sometidos a terapia preventiva con isoniacida para TBC latente (Gráfico 3) no se encontró una asociación estadísticamente significativa con no completar el tratamiento antituberculoso (OR= 1,26; 95%IC: 0,77-2,05;  $I^2=0\%$ ), mientras que en los pacientes en tratamiento para TBC activa, sí se encontró una fuerte asociación entre el consumo de estas drogas y la pérdida en el seguimiento (OR=7,03; 95%IC: 2,66-18,57); sin embargo, se evidenció una alta heterogeneidad ( $I^2=71,40\%$ ), como se muestra en el Gráfico 4. En este último caso, el estudio de *Pablos-Mendez et. al* se muestra altamente discordante con el resto de resultados: mientras que el primero muestra una asociación estadísticamente no significativa, los demás concluyen en una asociación fuerte entre el consumo y la pérdida del seguimiento. Debido a esto se realizó un segundo análisis excluyendo al estudio de *Pablos-Mendez et al.* (Gráfico 5) y se obtuvo una asociación estadísticamente significativa de gran magnitud y con heterogeneidad nula (OR=12,76; 95%IC: 6,64- 24,52;  $I^2=0\%$ ).

Los pacientes consumidores de crack (actualmente o alguna vez en su vida) tienen un OR de 2,5 (95%IC: 1,07-5,68;  $I^2=76,3\%$ ) para resultados negativos en el

tratamiento de TBC activa o latente. Por otro lado, el consumo actual de cocaína tiene un OR de 3,48 (95%IC: 1,01-12,01;  $I^2=61,8\%$ ) para pérdida del seguimiento de TBC activa, mientras que los consumidores actuales de crack tiene una fuerte asociación con el mismo desenlace (OR=13,54; 95%IC: 6,42-28,56;  $I^2=0\%$ ) en cuanto a TBC activa, sin embargo, no muestran una asociación significativa con no completar el tratamiento de TBC latente (OR=1,21; 95% IC: 0,67-2,18;  $I^2=0\%$ ).

La calidad de los estudios de *Pablos-Mendez et al.* y *Silva et al.* se evaluaron con la escala de Newcastle-Ottawa para cohortes. De la misma manera los ensayos clínicos aleatorizados (19, 20) se evaluaron con esta escala, debido a que el consumo de drogas no es una intervención del investigador sino una exposición de los participantes. Los cuatro estudios obtuvieron un puntaje de pobre calidad debido a deficiencias en las secciones de selección y comparabilidad. Los grupos expuestos y no expuestos al consumo de cocaína y crack no fueron descritos de manera individual por lo cual no es posible evaluar si ambos grupos son significativamente distintos. Esto se explica debido a que el objetivo de las investigaciones no fue planteado según la estructura de nuestra pregunta PICO y no responde a la misma exposición y resultados. Por otro lado, el artículo de *Story et al.* se evaluó con la escala de Newcastle-Ottawa para estudios tipo caso-control, con la que obtuvo un puntaje de alta calidad.

## V. DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo sintetizar la información disponible en la literatura científica sobre la asociación entre consumo de sustancias ilegales derivadas de la hoja de coca y resultados negativos en el tratamiento para tuberculosis, que comprenden muerte, pérdida en el seguimiento o falla del tratamiento, de forma individual o conjunta. Ningún estudio hallado tuvo como objetivo principal la asociación planteada, solo se obtuvieron resultados como parte de un análisis secundario para pérdida en el seguimiento y no completar el tratamiento.

Nuestros resultados sugieren la existencia de asociación entre el uso de clorhidrato de cocaína o crack (actual o alguna vez en la vida) y pérdida en el seguimiento o no completar el tratamiento contra la TBC (OR=2,73). Esta asociación tiende a ser fuerte en personas llevando tratamiento para TBC activa (OR=7,03), mientras que no fue significativa en aquellos llevando tratamiento para TBC latente (OR=1,26; 95%IC:0,77-2,50). Se consideró al consumo de clorhidrato de cocaína y crack como exposiciones que pueden ser analizadas en conjunto ya que producen efectos similares debido a que ambas derivan de una misma sustancia base (28).

No hallamos estudios comparativos entre TBC activa y latente sobre adherencia o resultados negativos, solamente información que describe individualmente los desenlaces del tratamiento. Se encontró que la tasa de finalización de tratamiento en pacientes con TBC latente varía ampliamente entre subgrupos, desde 22% (6-43%) en prisioneros a 82% (66-94%) en pacientes con VIH, con terapia con

isoniacida (21), mientras que en pacientes con tratamiento para TBC activa la tasa de éxito (curados y con tratamiento completo) es de aproximadamente 85% en pacientes con TBC sensible y 57% en TBC multidrogoresistente (2). La OMS (22) ha identificado como factor asociado a la adherencia del tratamiento antituberculoso al régimen terapéutico que se emplea. Debido a la mayor complejidad del tratamiento de la TBC activa en relación con la TBC latente, planteamos que la diferencia encontrada en nuestra revisión sistemática podría explicarse por ello. Además, los dos estudios incluidos (19, 20) que evaluaron el desenlace en TBC latente tuvieron como intervención incentivos monetarios o no monetarios. Todos los participantes de los estudios de *Tulsky et al.* y *Malotte et al.* recibieron terapia directamente observada (DOT, por su siglas en inglés), la cual es una estrategia impulsada por la OMS. A pesar de que una publicación realizada por Cochrane (23) muestra que no existe una diferencia significativa en la curación o en completar el tratamiento con el DOT convencional comparada con la autoadministración, algunos estudios sí sugieren una diferencia estadística, especialmente en la variante basada en la comunidad (24, 25). Por otro lado, el incentivo monetario ha mostrado favorecer los resultados positivos en el tratamiento de TBC como el completar el tratamiento (26). Tanto el DOT como el incentivo monetario pueden modificar el desenlace, y al no haberse podido controlar estos confusores en el análisis, es posible que se haya subestimado la relación entre el consumo de crack o cocaína y no completar el tratamiento de la TBC latente.

Cuando se analizó el subgrupo de TBC activa se evidenció una alta heterogeneidad ( $I^2=71,4\%$ ). Como se muestra en el Gráfico 4, el estudio más discordante fue el de

*Pablos-Mendez et al.*, que al ser excluido del análisis da como resultado una heterogeneidad nula. A diferencia de los demás estudios del mismo subgrupo, *Pablos-Mendez et al.* mostraron una asociación no significativa (OR=1,64; 95% IC: 0,75-3,58) entre el uso de cocaína y pérdida en el seguimiento. Los autores mencionan que el seguimiento de los pacientes se llevó a cabo durante los años 1991-1994, período en el que desde 1992 se realizó una intervención en la ciudad de Nueva York (localidad de los participantes). A partir de dicho año y hasta 1995, el Departamento de Servicios Correccionales del estado de Nueva York trabajó en conjunto con la División de Libertad Condicional y el Departamento de Salud del mismo estado en una intervención para el diagnóstico y tratamiento de la TBC latente y activa que involucró 70 facilidades correccionales y 69 000 pacientes. Se aislaron a los pacientes con TBC activa por lo menos durante dos semanas de tratamiento y hasta contar con una prueba de laboratorio confirmatoria de no contagiosidad, además se aplicó el esquema de tratamiento según la estrategia de terapia directamente observada y el tratamiento fue de carácter obligatorio por la ley de salud pública del estado de Nueva York (27). Esta fuerte intervención durante el seguimiento de la cohorte puede explicar los resultados discordantes en esta población.

No fue posible realizar un análisis de subgrupos por localización de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar) y grado de resistencia debido a que ningún estudio proporciona los datos necesarios para calcular las medidas de asociación en estos subgrupos.

Por otro lado, el consumo actual de crack mostró una asociación más fuerte que el consumo actual de cocaína (OR=13,54; 95%IC: 6,42-28,56 vs. OR=3,48; 95%IC: 1,01-12,01) para pérdida en el seguimiento del tratamiento en pacientes con TBC activa. Se conoce que el consumo de crack está más relacionado a problemas psicosociales, por ejemplo, mayor cantidad de actos delincuenciales y relación con usuarios de drogas, además de síntomas psicóticos y pensamientos o actos violentos; y un grado de dependencia más intenso que el consumo de clorhidrato de cocaína, debido a la mayor biodisponibilidad del crack, disforia post consumo más intensa, fácil administración y costo accesible (28). Esto podría explicar por qué los consumidores de crack presentan un peor desenlace en el tratamiento antituberculoso.

La principal limitación del presente estudio fue que ninguno de los artículos finales evaluó el desenlace según la definición operativa de la OMS para pérdida del seguimiento de manera estricta: *Silva et al.* reducen los días por razones gubernamentales, *Story et al.* no definen la pérdida del seguimiento, *Pablos-Mendez et al.* proponen una definición más laxa y los demás (19, 20) reportaron el porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento. La heterogeneidad en la definición del desenlace puede explicarse por el año de realización de cada estudio (ver Tabla 2), ya que algunos fueron previos a la estandarización de las definiciones internacionales actuales planteadas por la OMS en 2013 (16).

Otra limitación fue que solamente *Silva et al.* reportaron sus resultados ajustados, por lo que no fue posible realizar la síntesis de información utilizando medidas de

efecto controladas por potenciales confusores, entre los cuales podrían encontrarse los trastornos de uso de alcohol y otras drogas ilegales, el sexo masculino y nivel de educación.

El ser varón tiene un rol potencialmente confusor o modificador de efecto en la asociación entre el consumo de crack o cocaína y pérdida en el seguimiento o no completar el tratamiento antituberculoso, ya que existe una mayor prevalencia de abuso de sustancias en el sexo masculino (29, 30) y, a pesar de que algunos autores no encuentran asociación significativa entre ser varón y resultados negativos en el tratamiento antituberculoso (31, 32, 33, 34), otros estudios sí han asociado ser varón con pérdida en el seguimiento de pacientes en tratamiento contra la TBC como un factor de riesgo independiente (8, 35, 36).

Diversos estudios reportan una alta prevalencia de bajo nivel educativo dentro de los usuarios de drogas (19, 29, 30). Por otro lado, existe una asociación significativa entre el grado de educación del paciente y la adherencia o falla en el tratamiento antituberculoso, el haber recibido solamente educación básica es un factor de riesgo para resultados negativos en el tratamiento (34, 37, 38, 39), por lo cual el grado de educación cumple un rol modificador del efecto.

Existe evidencia de que los usuarios de cocaína suelen ser consumidores de polisustancias y muy frecuentemente de alcohol (40). Sin embargo, ningún estudio especifica qué proporción de los expuestos y no expuestos al consumo de crack o cocaína empleaban estas otras drogas, a pesar de que *Silva et al.* encuentra una

asociación entre alto riesgo de alcoholismo (escala CAGE 3-4) y pérdida en el seguimiento (OR=6,1; 95%IC: 2,86-13,26). De la misma forma, otros autores reportan una asociación entre el consumo de alcohol con resultados negativos en el tratamiento antituberculoso (34, 36). Además, un ingreso económico bajo, encontrarse en condición de indigencia y estar desempleado también fueron encontrados como factores de riesgo para resultados negativos (32, 36, 34).

Adicionalmente, tuvimos como limitación el no haber podido acceder a la totalidad de artículos arrojados por Google Scholar debido al límite de descargas permitido por el buscador, dejando fuera de la revisión a 16 400 artículos. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que esta no es una herramienta con gran precisión al no contar con un servicio de búsqueda estructurado similar a los empleados en las otras bases de datos (v. gr. MeSH), mostrando los artículos por orden de similitud con los términos de búsqueda empleados, de los cuales pudimos revisar los 1 000 primeros. Además, existen otras bases de datos que no han sido consultadas (v. gr. EMBASE) debido a que no disponemos de acceso, sin embargo, se realizó una búsqueda suplementaria de ensayos clínicos en la base de datos de Cochrane, en donde no encontramos estudios adicionales. Por último no se incluyeron artículos en otros idiomas que no fueran castellano e inglés ya que estos son los idiomas que dominan los investigadores, ello puede implicar un sesgo de publicación.

El metaanálisis mostró una alta heterogeneidad entre los estudios ( $I^2=75,43\%$ ), esto se puede explicar por las diferencias en las definiciones de desenlace, diferentes búsquedas de asociaciones (la pérdida en el seguimiento se evalúa exclusivamente

en los pacientes con TBC activa, mientras que el no completar el tratamiento solo en pacientes con TBC latente); además, ningún estudio especifica la dosis ni frecuencia de consumo, en algunos grupos la exposición fue alguna vez en la vida, mientras que en otros se evaluó la exposición actual. Otra diferencia significativa fue el diseño de estudio empleado, comprendiendo estudios analíticos y experimentales.

Durante la revisión sistemática se encontraron 13 artículos que no especificaron el tipo de droga utilizada (ver Gráfico 1) por lo cual solicitamos vía correo electrónico la información. Seis autores respondieron, sin embargo no contaban con los datos solicitados. Sugerimos a futuros investigadores de los factores de riesgo para resultados negativos en el tratamiento de TBC especificar el tipo de droga usada y, de ser posible, las características del consumo (v. gr. frecuencia y cantidad), lo que permitiría realizar una metarregresión.

## **VI. CONCLUSIONES**

El presente estudio muestra evidencia a favor de la asociación entre el consumo de crack o clorhidrato de cocaína y pérdida en el seguimiento o no completar el tratamiento contra la tuberculosis.

La asociación está presente en el tratamiento de tuberculosis activa, sin embargo, no en el tratamiento de tuberculosis latente, además parece ser más fuerte en los usuarios de crack.

No fue posible realizar un análisis de subgrupos por localización de tuberculosis y grado de resistencia.

No existen estudios que evalúen la asociación de manera directa, por lo que se recomienda continuar buscando evidencia que permita evaluar la misma. Además, se sugiere dar un mayor énfasis al momento del registro de tipo de droga, cantidad y frecuencia de consumo.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS medicine*. 2016;13(10):e1002152.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. In: World Health Organization [Internet]. 2013 [cited 27 May 2021]. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789241564656\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789241564656_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
3. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet*. 2019;393(10181):1642-56.
4. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(1):72-82.
5. Oeltmann JE, Kammerer JS, Pevzner ES, Moonan PK. Tuberculosis and substance abuse in the United States, 1997-2006. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(2):189-97.
6. Zha BS, Nahid P. Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clinics in chest medicine*. 2019;40(4):763-74.
7. World Health Organization. The end TB strategy. In: World Health Organization [Internet]. 2015. [Citado el 13 de enero del 2021] Disponible en: [https://www.who.int/tb/post2015\\_strategy/en](https://www.who.int/tb/post2015_strategy/en)
8. Culqui DR, Munayco CV, Grijalva CG, Cayla JA, Horna-Campos O, Ch KA, Suarez LA. Factores asociados al abandono de

- tratamiento antituberculoso convencional en Perú. Archivos de Bronconeumología. 2012;48(5):150-5.
9. Sala Situacional [Internet]. MINSA - DPCTB. 2019 [citado 17 mayo 2021]. Disponible en: [tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx](http://tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx)
  10. Da Silva EF, Motta-Castro AR, de Castro VD, Stábile AC, Paniago AM, Trajman A. Tuberculosis infection among cocaine crack users in Brazil. *International Journal of Drug Policy*. 2018;59:24-7.
  11. Story A, Bothamley G, Hayward A. Crack Cocaine and Infectious Tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(9):1466-69.
  12. Ríos Hipólito M, Suárez Nole C, Muñoz Cope D, Gómez M. Factores asociados a recaídas por tuberculosis en Lima este-Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2002;19(1):35-8.
  13. UNODC. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Pasta Básica de Cocaína: Cuatro décadas de historia, actualidad y desafíos. 1st ed. Lima: Milton J. Rojas Valero; 2013.
  14. Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en Lima Metropolitana y Callao, Replicación 2012: Informe General. *Anales de salud mental* 2013 (Vol. 29, No. s1).
  15. Silva MR, Pereira JC, Costa RR, Dias JA, Guimarães MD, Leite IC. Drug addiction and alcoholism as predictors for tuberculosis treatment default in Brazil: a prospective cohort study. *Epidemiology & Infection*. 2017;145(16):3516-24.

16. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis. In: WHO [Internet]. 2014 [cited 27 May 2021]. <http://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>
17. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?. *Military Medical Research*. 2020;7(1):1-11.
18. Pablos-Méndez A, Knirsch CA, Barr RG, Lerner BH, Frieden TR. Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City. *The American journal of medicine*. 1997;102(2):164-70.
19. Tulskey JP, Hahn JA, Long HL, Chambers DB, Robertson MJ, Chesney MA, Moss AR. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(1):83-91.
20. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *American journal of preventive medicine*. 2001;20(2):103-7.
21. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. In: World Health Organization [Internet]. 2015. [citado el 10 de enero del 2021] Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>

22. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. In: World Health Organization [Internet]. 2003. [Citado el 12 de enero del 2021] Disponible en: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
23. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(5).
24. Zhang H, Ehiri J, Yang H, Tang S, Li Y. Impact of community-based DOT on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2016;11(2):e0147744.
25. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel RD. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2000;4(5):409-13.
26. Richterman A, Steer-Massaró J, Jarolimova J, Nguyen LB, Werdenberg J, Ivers LC. Cash interventions to improve clinical outcomes for pulmonary tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018;96(7):471-83.
27. Klopff LC. Tuberculosis control in the New York State Department of Correctional Services: a case management approach. *American journal of infection control*. 1998;26(5):534-47.

28. Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride: Are the differences myth or reality? *Jama*. 1996;276(19):1580-8.
29. Shamaei M, Marjani M, Baghaei P, Chitsaz E, Rezaei Tabar E, Abrishami Z et al. Drug abuse profile – patient delay, diagnosis delay and drug resistance pattern – among addict patients with tuberculosis. *International Journal of STD & AIDS*. 2009;20(5):320-23.
30. Castro Neto A, Silva D, Figueiroa M. Main mental disorders in crack-cocaine users treated at Psychosocial Care Centers for Alcohol and Drugs in the city of Recife, Brazil. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 2016;38(4):227-33.
31. Garrido M, Penna M, Perez-Porcuna T, Souza A, Marreiro L, Albuquerque B et al. Factors Associated with Tuberculosis Treatment Default in an Endemic Area of the Brazilian Amazon: A Case Control-Study. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e39134.
32. Jenkins H, Ciobanu A, Plesca V, Crudu V, Galusca I, Soltan V et al. Risk factors and timing of default from treatment for non-multidrug-resistant tuberculosis in Moldova. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(3):373-80.
33. Babiarz K, Suen S, Goldhaber-Fiebert J. Tuberculosis treatment discontinuation and symptom persistence: an observational study of Bihar, India's public care system covering >100,000,000 inhabitants. *BMC Public Health*. 2014;14(1).

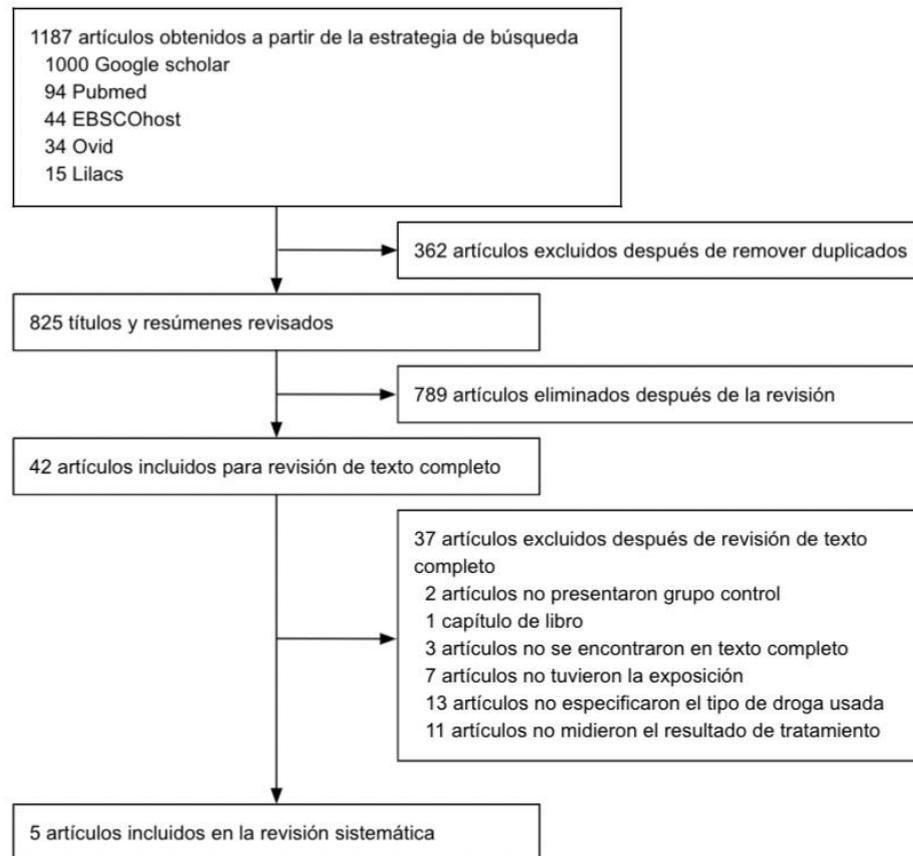
34. World Health Organization. Regional Office for Europe, Gulpe T, Ciobanu A, Iavorschi C, Gozalov O. Risk factors associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients in the Republic of Moldova in 2014–2016. *Public Health Panorama* [Infgulpeter.net]. 2019 [cited 16 May 2021];5(4):493-502. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330196>.
35. Adamashvili N, Akopyan K, Tukvadze N, Dumchev K, Sereda Y, Khonelidze I, Kuchukhidze G. Factors associated with loss to follow-up among people with tuberculosis in the country of Georgia: a cohort study. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2021;91(1):1705-11.
36. Pelissari D, Diaz-Quijano F. Impact of alcohol disorder and the use of illicit drugs on tuberculosis treatment outcomes: a retrospective cohort study. *Archives of Public Health*. 2018;76(1):1-7.
37. Bello SI, Itiola OA. Herence amongst tuberculosis patients in the University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria. *African journal of pharmacy and pharmacology*. 2010 Mar 31;4(3):109-14.
38. Tachfouti N, Slama K, Berraho M, Nejjari C. The impact of knowledge and attitudes on adherence to tuberculosis treatment: a case-control study in a Moroccan region. *Pan African Medical Journal*. 2012;12(1):52-59.
39. Lackey B, Seas C, Van der Stuyft P, Otero L. Patient characteristics associated with tuberculosis treatment default: a cohort study in a

high-incidence area of Lima, Peru. PLoS One. 2015;10(6):e0128541.

40. Liu Y, Williamson V, Setlow B, Cottler LB, Knackstedt LA. The importance of considering polysubstance use: lessons from cocaine research. *Drug and alcohol dependence*. 2018;192:16-28.

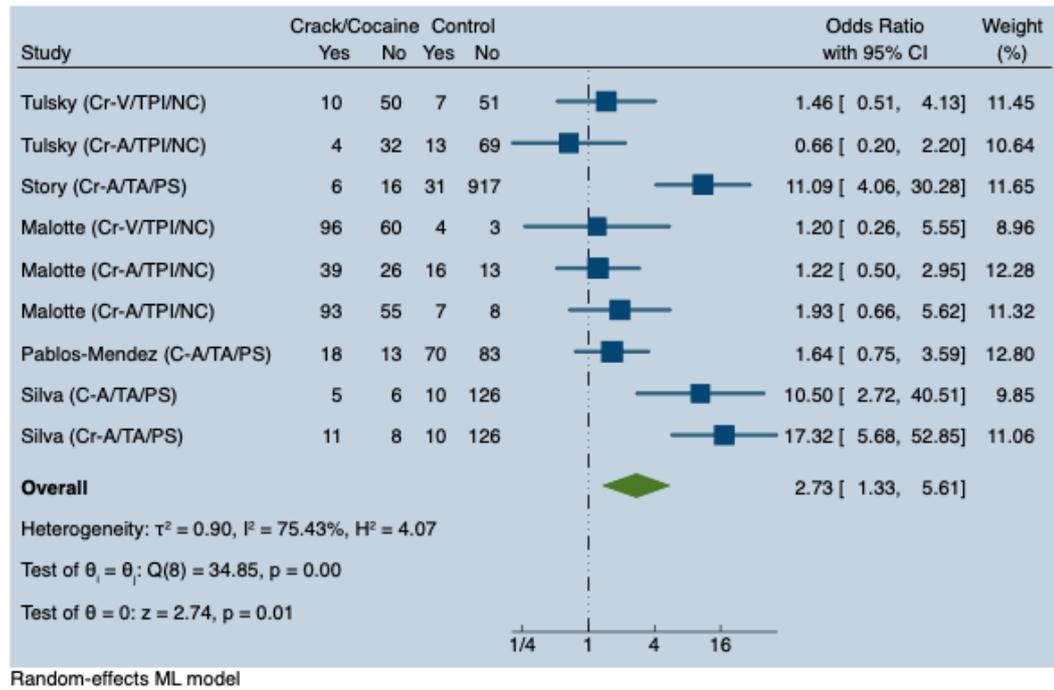
## ANEXOS

**Gráfico 1.** Proceso de selección de artículos.

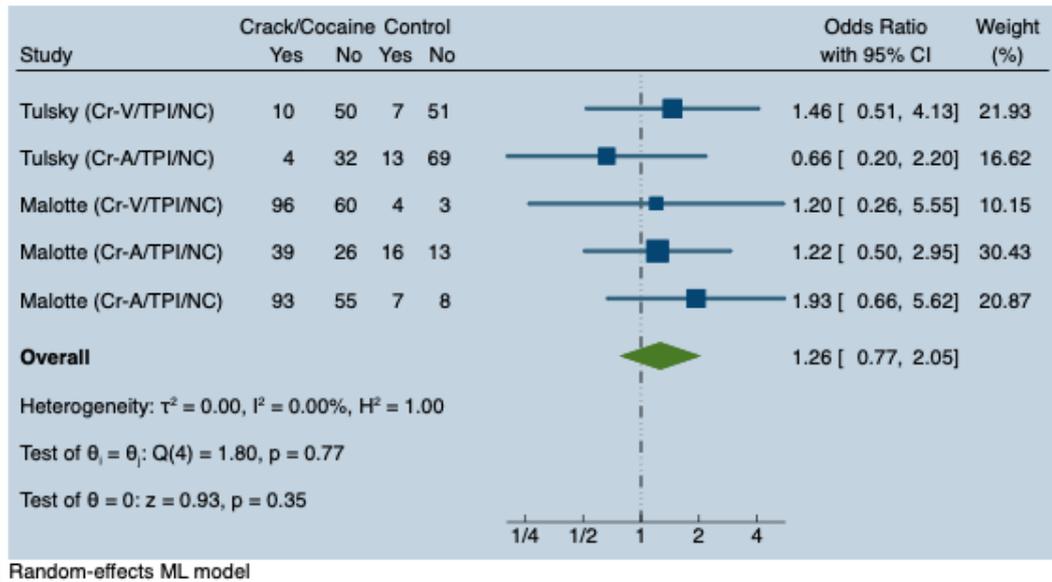


**Gráfico 2.** Forest plot de análisis de todos los estudios juntos.

C: cocaína. Cr: crack. V: consumo alguna vez en la vida. A: consumo actual. TPI: terapia preventiva con isoniacida. TA: terapia para TBC activa. NC: no completar el tratamiento. PS: pérdida en el seguimiento.

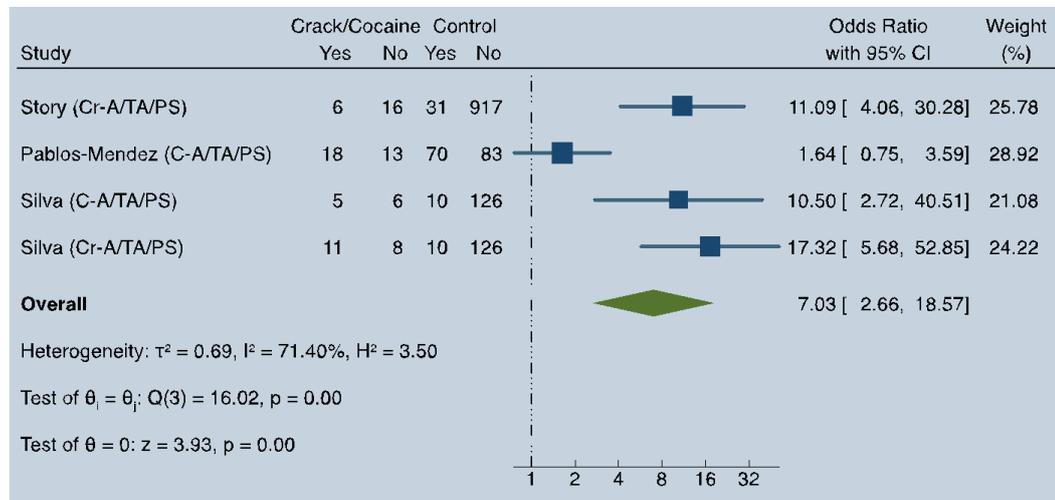


**Gráfico 3.** Análisis del subgrupo de los pacientes usuarios de crack o cocaína sometidos a terapia preventiva con isoniacida para TBC latente.



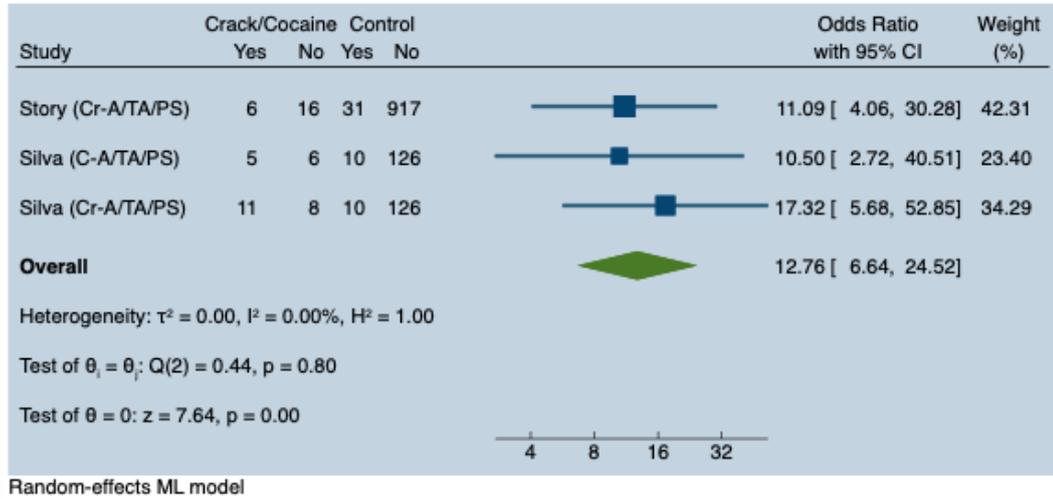
**Gráfico 4.** Forest plot del análisis de los estudios de tratamiento de tuberculosis activa.

Se observa que el estudio de *Pablos-Mendez et al.* no sigue la tendencia del subgrupo.



Random-effects ML model

**Gráfico 5.** Forest plot del análisis de los estudios de tratamiento de tuberculosis activa excluyendo el estudio de *Pablos-Méndez et al.*



**Tabla 1.** Términos de búsqueda estructurados.

	PubMed	Ovid	Lilacs	EBSCOhost	Google Scholar
Tuberculosis (1)	("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields])	Tuberculosis/	(tuberculosis) or "TUBERCULOSIS"	tuberculosis	Tuberculosis
Cocaína (2)	"cocaine"[MeSH Terms] OR "cocaine"[All Fields] OR "cocaine s"[All Fields] OR "cocaines"[All Fields] OR "cocainics"[All Fields] OR ("crack cocaine"[MeSH Terms] OR ("crack"[All Fields] AND "cocaine"[All Fields]) OR "crack cocaine"[All Fields]) OR (("cocaine"[MeSH Terms] OR "cocaine"[All Fields] OR "cocaine s"[All Fields] OR "cocaines"[All Fields] OR "cocainics"[All Fields]) AND "chlorydrate"[All Fields]) OR (("cocaine"[MeSH Terms] OR "cocaine"[All Fields] OR "cocaine s"[All Fields] OR "cocaines"[All Fields] OR "cocainics"[All Fields]) AND ("ointments"[MeSH Terms] OR "ointments"[All Fields] OR "paste"[All Fields] OR "pastes"[All Fields] OR "pasting"[All Fields]))	Cocaine/ Cocaine-Related Disorders/ Cocaine Smoking/ Crack Cocaine/	(cocaina) or "COCAINA" or "COCAINA CRACK" or "COCAINA-CRACK" or "COCAINA-PBC" or "COCAINA/CRACK" or "COCAINA/PASTA" or "COCAINA/PBC" or "COCAINATRANSTORNOS" or "COCAINE ABUSE"	pbccocaine OR crackcocaine OR	Cocaine
Treatment outcome (3)					Treatment outcome
BÚSQUEDA	1 AND 2	1 AND 2	1 AND 2	1 AND 2	1 AND 2 AND 3

**Tabla 2.** Artículos finales de la revisión sistemática.

Autor y año	País	Diseño del estudio	Tamaño de muestra	Edad	Definición de exposición	Diagnóstico de tuberculosis	Definición de desenlace	Hallazgos
Silva et al. 2017	Brasil	Cohorte prospectiva	220	≥ 13 años	Usuario actual de cocaína como la droga más dura.	Al menos uno: baciloscopia, cultivo o histopatología con aspectos sugerentes (lesión granulomatosa con necrosis caseosa).	Pérdida en el seguimiento: paciente que no ha recibido tratamiento por lo menos 30 días consecutivos sin autorización de un médico de la unidad de salud.	Uso actual de cocaína como la droga más dura: cOR= 10,50 (95% CI: 2,72- 40,51). OR Ajustado: 5,67 (95% CI 1,34-24,03)
					Usuario actual de crack como la droga más dura.			Uso actual de crack como la droga más dura: cOR=17,32 (95% CI: 5,68-52,84). OR Ajustado: 12,25 (95% CI 3,04-49,26)
Tulsky et al. 2014	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	119	21-79 años (41)	Alguna vez usó crack	Positivo: test de tuberculina ≥10 mm de induración para pacientes HIV (-) y ≥5 mm para pacientes HIV (+).	Objetivo principal : completar terapia preventiva (6 meses)*.	Alguna vez usó crack: OR= 1,46 (95% CI: 0,51 – 4,13)
					Uso actual de crack (últimos 30 días)			Uso actual de crack (últimos 30 días): OR= 0,66 (95% CI: 0,2- 2,2)

Alistair Story et al. 2008	Reino Unido	Caso - control	970	15-60 años	Usuario de crack	No especifica cómo se realizó el diagnóstico en los casos. Los pacientes recibían tratamiento antituberculoso al momento del estudio.	Pérdida en el seguimiento. No se especifica definición.	Pérdida en el seguimiento: OR= 11,09 (95% CI: 4,06 – 30,28)
Kevin Malotte et al. 2001	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	163	23-69 años (42)	Alguna vez usó crack	Test de tuberculina positivo (10 mm de induración para aquellos que son VIH negativo; 5 mm para aquellos que son VIH positivo o que desconocen su estado	Incumplimiento del tratamiento: resultado original es finalización del tratamiento.*	Alguna vez usó crack OR= 1,2 (95% CI: 0,26 – 5,55)
					Auto-reporte de uso actual (30 días previos)			Auto-reporte (crack solo o crack + droga inyectable): OR = 1,21 (95% CI: 0,50-2,95):
					Resultados del examen de detección de drogas en orina			Orina (Cocaína o crack): OR = 1,93 (95% CI: 0,66-5,62)
Pablos-Mendez et al. 1997	Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	184	01-89 años (37)	Uso de cocaína	Cultivo positivo por primera vez para Mycobacterium tuberculosis	No adherencia al tratamiento: no acudir a las citas en la clínica durante al menos 2 meses consecutivos, $\geq 3$ meses en el transcurso de 1 año y rechazo del tratamiento desde el principio.	Uso de cocaína: OR = 1,64 (95 % CI: 0,75-3,58)

\*Se invirtieron los resultados para analizar el resultado que requiere nuestro estudio.