

Calidad de vida relacionada con la salud en tuberculosis: Revisión sistemática y metanálisis

Natalia Giraldo Gallego¹, Daniel Valencia Acevedo¹, Jaiberth Antonio Cardona-Arias^{2,*}

Resumen

Objetivo: Realizar un metanálisis sobre el efecto de la tuberculosis sobre las dimensiones del SF-36.

Material y métodos: Revisión sistemática y metanálisis según la guía PRISMA, garantizando reproducibilidad y calidad metodológica con la guía STROBE. Se realizó metanálisis aplicando Dersimonian y Laird's, Begg, Egger y análisis de sensibilidad, en el software EPIDAT 3.1.

Resultados: Se incluyeron 35 estudios con 12.159 personas y ocho constructos diferentes de calidad de vida. En el SF-36 los enfermos presentaron peor calidad de vida frente a individuos sanos, con diferencias de 51,5 puntos en función física y salud mental, 47,1 en desempeño social, 41,1 en salud general, 33,7 en energía, 27,4 en desempeño emocional, 24,9 en desempeño físico y 5,7 en el dolor corporal.

Conclusión: Existe una alta disponibilidad de constructos de calidad de vida en tuberculosis, la enfermedad impacta negativamente la función física, salud mental y desempeño social, lo que evidencia la necesidad de un enfoque de atención multidimensional e interdisciplinar.

Palabras clave: Tuberculosis; Calidad de vida; Literatura de Revisión como Asunto; Metanálisis.

Health related Quality of life in tuberculosis: a systematic review and metanalyses

Abstract

Objective: To perform a meta-analysis on the effect of the tuberculosis on the dimensions of the SF-36.

Methods: Systematic review and meta-analysis, following the PRISMA guide. The reproducibility was guaranteed and methodological quality was evaluated with STROBE guide. Random effects meta-analysis was performed using the Dersimonian and Laird's tests, Begg, Egger and sensitivity analyzes in EPIDAT 3.1.

Results: We included 35 studies with 12 159 people and eight different constructs of quality of life. In the SF-36, people with tuberculosis had a lower score than healthy controls, with differences of 51.5 points in physical function and mental health, 47.1 in social performance, 41.1 in general health, 33.7 in energy, 27.4 in emotional performance, 24.9 in physical performance and 5.7 in body pain.

Conclusion: There is a high availability of quality of life constructs for people with tuberculosis, the disease generates negative impacts on physical function, mental health and social performance, which evidences the need for a multidimensional and interdisciplinary approach for this population.

Key words: Tuberculosis; Quality of life; Review Literature as Topic; Meta-analysis.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa considerada uno de los principales problemas de salud pública mundial, con tendencia creciente en algunos países a pesar de que las Naciones Unidas en sus objetivos del Milenio (ODM) habían planteado disminuir su incidencia para el año 2015. Se ha estimado que para el año 2014 se presentaron alrededor de 9,6 millones de casos nuevos y 1,5 millones de muertes por esta causa en el mundo^{1,2}.

Esta infección es causada por bacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis* el cual incluye siete

especies estrechamente relacionadas entre sí³; sin embargo, *Mycobacterium tuberculosis* es la responsable de la mayoría de los casos de TB en el mundo, siendo la forma pulmonar la más prevalente².

La transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* se produce cuando el microorganismo es expulsado de un paciente infectado en forma de aerosoles y es inhalado por el nuevo huésped. Después de la inhalación, las bacterias llegan a los pulmones donde infectan los macrófagos alveolares siguiendo una serie de interacciones y reclutamiento de múltiples células del sistema inmune; esto lleva finalmente a la formación del tuberculoma o granuloma que es un hallazgo

1 Grupo de investigación Salud y Sostenibilidad, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín Colombia.

2 MyB, MSc Epidemiología, MSc Economía aplicada, Estudiante Doctorado en Salud Pública. Universidad de Antioquia UdeA. Universidad Cooperativa de Colombia.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jaiberthcardona@gmail.com
Calle 67 Número 53 – 108, Bloque 5, oficina 103, Medellín, Colombia. Teléfono 2198486. Fax 2195486.

Calle 64 No 51D -154 Medellín, Colombia. Teléfono: (574) 444 1333 ext. 3107-3106

Recibido: 28/04/2017; Aceptado: 05/10/2017

Cómo citar este artículo: N. Giraldo, *et al.* Calidad de vida relacionada con la salud en tuberculosis: Revisión sistemática y metanálisis. Infectio 2018; 22(3): 124-130

distintivo de una infección por TB pulmonar⁴. Los síntomas incluyen tos, debilidad, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y esputo con sangre⁵.

Además de ser una enfermedad debilitante, la TB se relaciona frecuentemente con repercusiones psicológicas como ansiedad, depresión y sentimientos de soledad, muchas veces asociados a la estigmatización y el aislamiento social⁶. Aunado a esto, muchos pacientes desarrollan una TB multirresistente (MDR-TB), que agudiza los problemas anteriormente mencionados debido a que su tratamiento es de alta complejidad y larga duración⁷.

Todos estos factores hacen que un paciente con TB se vea afectado en múltiples aspectos de su vida por esta enfermedad, haciendo que de manera directa o indirecta la calidad de vida se vea disminuida, algo que se ve reflejado en estudios previos en los que los pacientes con TB obtienen puntajes significativamente más bajos en su percepción de la calidad de vida que los individuos control⁸.

En este orden de ideas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la calidad de vida en función del grado de salud física, psicológica, social y ambiental de un individuo en el contexto sociocultural que lo rodea⁹; por su parte, el concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) hace referencia a la forma en que la calidad de vida es deteriorada por la presencia de una enfermedad o su tratamiento, condicionando el grado de satisfacción de un individuo a su bienestar fisiológico, emocional y social^{10,11}.

En este contexto, existen estudios que evidencian una disminución en la CVRS de las personas que viven con TB, aunque con varias limitaciones como el disponer de un número reducido de estudios en este tema, una alta heterogeneidad en el tipo de pacientes evaluados y en la forma de medición de la CVRS, así como el disponer de pocas revisiones sistemáticas en este tópico. En este orden de ideas, se dispone de estudios relacionados con los efectos de los regímenes terapéuticos sobre la CVRS de los pacientes, mientras que otros han sistematizado estudios de casos y controles en los cuales se encontraron que los pacientes con TB activa perciben una peor CVRS en comparación con personas que presentan otras formas de la enfermedad tratadas y no tratadas¹²⁻¹⁴.

Lo anterior evidencia la ausencia de estudios recientes que sistematicen las publicaciones sobre CVRS en TB, por lo que el objetivo de este estudio es caracterizar las publicaciones científicas sobre CVRS en pacientes con TB en el periodo 1990-2016 y metanalizar el efecto de la enfermedad sobre las dimensiones del instrumento SF-36. Este tipo de estudios permite disponer de resultados con mayor validez externa y precisión estadística, al tiempo que identifica los países, periodos, tipos de paciente y tipo de constructos de CVRS más investigados en el ámbito mundial, como base para consolidación de hipótesis y orientación de estudios posteriores.

Material y métodos

Tipo de estudio: revisión sistemática de la literatura y metanálisis.

Protocolo de búsqueda y selección de los estudios: Se aplicaron las fases de identificación, tamización, elección e inclusión de la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Búsqueda e identificación de los estudios: se hizo una búsqueda por sensibilidad de la literatura relacionada con CVRS en TB en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect y Scielo; se utilizaron las estrategias de búsqueda Quality of life & Tuberculosis, Health-Related Quality of life & Tuberculosis, algunas sintaxis empleadas fueron: Pubmed: ((tuberculosis) AND (quality of life)) Sciencedirect: (TITLE-ABSTR-KEY(Quality of life) and TITLE(tuberculosis)); Scielo: (((ti:(Quality of life))) AND (tuberculosis)).

Criterios de inclusión y exclusión: se tamizaron los estudios identificados en la primera etapa a partir de la aplicación de los siguientes criterios de inclusión, manuscritos con los términos de búsqueda en el título, el resumen y/o las palabras clave; artículos originales, cuyo objetivo incluyesen la evaluación de CVRS. De los artículos seleccionados se excluyeron los que no hicieron explícito el instrumento de medición de la CVRS, con tamaño de muestra inferior a 10 pacientes, estudios que no hacen explícito el puntaje de CVRS, estudios de validación de escalas y artículos no disponibles en las bases de datos y cuyos autores no contestaron la solicitud.

Análisis de reproducibilidad y evaluación de la calidad metodológica: dos investigadores aplicaron de manera independiente el protocolo de investigación con el fin de garantizar la reproducibilidad de la búsqueda y la inclusión de todos los estudios. Para la eliminación de duplicados se exportaron los títulos de los artículos obtenidos al programa EndNoteWeb; al finalizar esta etapa se inició el proceso de clasificación de las investigaciones mediante la lectura de los resúmenes. Se extrajo la información de manera independiente por parte de los investigadores con el fin de garantizar su reproducibilidad de la extracción de las siguientes variables: título autores, año de publicación, lugar de realización del estudio, número de pacientes, instrumento aplicado y puntajes de las dimensiones de CVRS. La evaluación de la calidad metodológica y editorial de los estudios incluidos se realizó con base en los 22 criterios de la guía STROBE (*STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology*).

Análisis: Cada estudio incluido se describió con base en las variables predefinidas en el protocolo de la revisión. Se realizó un análisis del perfil de CVRS para las escalas usadas en cuatro o más estudios, dado que en tres o menos publicaciones no se obtiene buena potencia estadística. Con base en los estudios que compararon el perfil de CVRS de personas que viven con TB y controles sin la infección, se realizó

un metanálisis de diferencia de medias para cada dimensión de CVRS; para esta etapa se hizo análisis de heterogeneidad con el estadístico de Dersimonian y Laird's y el Coeficiente RI; se evaluó sesgo de publicación con las pruebas de Begg y Egger; se utilizó el análisis de sensibilidad para evaluar el peso de cada estudio en el resultado global y se presentó el resultado general del metanálisis bajo un modelo de efectos fijos y aleatorios, en el software EPIDAT 3.1.

Resultados

En la búsqueda inicial se hallaron 262 estudios con los términos de búsqueda en título o resumen, los cuales se redujeron a 35 publicaciones que cumplieron el protocolo de investigación (Figura 1).

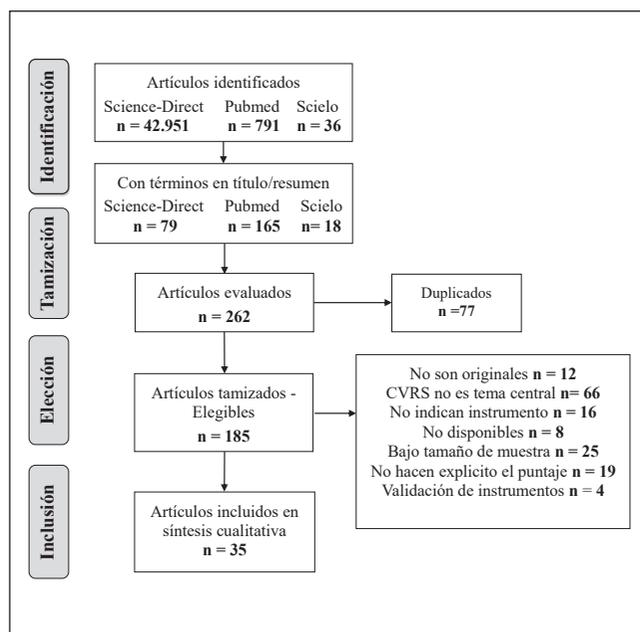


Figura 1. Flujograma de selección de artículos

Los estudios incluidos se desarrollaron en 12 159 personas, con publicaciones entre 1998 y el 2012; los países con el mayor número de publicaciones fueron India con 7, China con 5, Brasil con 4 y Canadá, Turquía, México e Irán con dos estudios; las escalas de CVRS más usadas fueron el SF-36 y el WHOQOL-BREF (Tabla 1). Otros estudios usaron simultáneamente varias escalas como Sf-36, QLI, KPS¹⁵, SF-36 y HUI2/3¹⁹, SF-36 y EQ-5D²¹, HRQL y DR-12 score⁴³.

El estudio de Fernández M²⁴ reportó datos generales de CVRS sin referir los puntajes de cada dimensión incluida en la escala aplicada; por su parte, Guo N¹⁹ y Sharma R³⁶ no reportaron la medida de dispersión de los puntajes de CVRS por lo que no fue posible su inclusión en los metanálisis.

En la figura 2A se presenta el perfil de CVRS según las cuatro dimensiones del componente físico del SF-36, en dichas dimensiones se halló una alta heterogeneidad de los puntajes, siendo menores los del grupo de pacientes con TB activa. Es-

pecíficamente en la dimensión de funcionamiento físico los puntajes de las personas con TB oscilaron entre 25 y 81, en el desempeño o rol físico estuvieron entre 6 y 65, en dolor corporal de 9 a 82, mientras que en salud general fluctuaron entre 13 y 57. De forma similar, en las dimensiones del componente mental de SF-36 se halló una alta variabilidad de los puntajes y un peor perfil de CVRS para las personas con TB activa en comparación con los demás subgrupos incluidos en los estudios (Figura 2B).

En los estudios que aplicaron el WHOQOL-BREF se halló un peor perfil de CVRS en todas las dimensiones, en la medida que la mayoría de estudios presentaron puntajes menores a 20. Cabe aclarar que ambas escalas, SF-36 y WHOQOL-BREF, puntúan la calidad de vida de cero (peor) a cien (mejor).

Se hallaron cinco estudios analíticos que compararon el perfil de CVRS de 684 pacientes con TB activa frente a 658 personas sin la infección, las ocho dimensiones del SF-36 presentaron un puntaje más bajo en las personas con TB, en el componente físico las mayores diferencias se presentaron en la función física, seguido de la salud general (Figura 3), mientras que en el componente mental las mayores diferencias se observaron en salud mental (Figura 4).

Todas las diferencias fueron estadística y clínicamente significativas, según el modelo de efectos aleatorios dada la heterogeneidad hallada en todas las dimensiones. Además, no se registró sesgo de publicación y en los análisis de sensibilidad se corroboró que ningún estudio presentó un mayor perfil sobre la medida combinada, en comparación con los restantes.

Discusión

En esta revisión se incluyeron 35 estudios con 12 159 personas en quienes se evaluó la CVRS con ocho escalas o constructos diferentes, lo que muestra la gran importancia que tiene la medición de CVRS en enfermedades crónicas como la TB y demuestra el crecimiento del interés en el estudio de la enfermedad, no solamente desde las perspectivas epidemiológicas y clínicas tradicionales, sino también desde el punto de vista del paciente y sus percepciones sobre su estado de salud. En este sentido, la CVRS es un parámetro de gran importancia ya que además de revelar el impacto físico de las enfermedades, incluye potenciales efectos psicológicos y sociales, lo cual puede ser insumo para lograr una atención integral en salud¹⁰.

En este estudio se demostró la diversidad de instrumentos y constructos utilizados para evaluar la CVRS en pacientes con TB. Al comparar estos resultados con otros estudios, se evidencia similitud en el uso de las escalas genéricas de calidad de vida como el SF-36 y el WHOQOL-BREF en diversas enfermedades como TB, artritis reumatoide, hiperplasia prostática y diabetes mellitus⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰, afianzando las ventajas de este tipo de constructos genéricos para comparar el impacto de

Tabla 1. Descripción de los estudios.

SF- 36	Año	País	N	Población
Wang Y (15)	1998	China	456	TB activa: 228. Sin TB: 228
Chamla D (16)	2004	China	205	TB activa: 102. Sin TB: 103
He C (17)	2005	China	14	TB activa: 14
Muniyandi N (18)	2007	India	436	TB activa: 436
Gou N (19)	2008	Canadá	162	TB activa: 84. TB latente: 78
Unalan D (20)	2008	Turquía	304	TB activa: 196. Sin TB: 108
Kruijshaar M (21)	2010	Inglaterra	61	TB activa: 61
Guo N(22)	2010	Canadá	89	Reacciones adversas mayores: 21 Reacciones adversas menores: 29 Sin reacciones adversas: 39
Jahnavi G (23)	2010	India	100	TB tratados: 50. TB Control: 50
Fernández M (24)	2011	México	273	TB activa: 72. TB-: 201
Louw J (25)	2012	Sudáfrica	4900	TB+VIH: 2940. Sin VIH: 1960
González R (26)	2012	México	24	TB activa: 24
Mamani M (27)	2014	Irán	184	TB activa: 64. Sin TB: 120
Al-Qahtani M (28)	2014	Arabia Saudí	173	DR TB: 74. No DR TB: 99
Atif M (29)	2014	Pakistán	216	TB activa: 216
Kakhki D (30)	2015	Irán	205	TB activa: 205
Kibrisli E (6)	2015	Turquía	193	TB activa: 94. Sin TB: 99
SF36-HIV				
Dowdy DW (8)	2013	Brasil	98	TB: 44. VIH: 45. TB+VIH: 9
WHOQOL-BREF				
Dhuria M (31)	2008	India	90	TB activa: 90. Sin TB: 90
Neves LA (32)	2012	Brasil	115	TB activa: 57. Sin TB: 58
Aggarwal A (33)	2013	India	1034	TB activa: 1034
Pereira N (34)	2013	Brasil	102	TB activa: 102
Dhuria M (35)	2013	China	549	TB activa: 222. Sin TB: 327
Sharma R (36)	2014	India	180	MDR:60 Att:60 Control:60
Jankowska B (37)	2015	Polonia	80	TB activa: 80
Gao X (38)	2015	China	103	TB activa 77. Sin TB: 26
WHOQOL-VIH				
Deribew A (39)	2009	Etiopía	591	TB+VIH: 124. VIH: 467
HRQL				
Dhingra V (40)	2003	India	100	TB activa: 100
Dhingra V(41)	2005	India	78	TB activa: 78
SGRQ				
Pasipanodya J (42)	2007	Estados Unidos	313	TB activa y TB latente
Maguire G (43)	2009	Indonesia	115	TB activa
Ralph A (44)	2013	Australia	240	TB activa: 200. TB-: 40
EQ-5D				
Kittikraisak W (45)	2012	Tailandia	222	TB: 75. VIH: 49. TB+VIH: 98
Awaisu A (46)	2012	Catar	120	TB activa
HAT-QoL				
Araújo L(47)	2012	Brasil	34	TB+VIH: 34

enfermedades diferentes, como eje de la gestión clínica y sanitaria. Sin embargo, estos hallazgos difieren de lo reportado para otras enfermedades respiratorias, ya que en estudios de CVRS de pacientes con EPOC o asma, se ha observado un mayor uso de escalas específicas, las cuales tienen la ventaja de presentar mayor sensibilidad clínica para el seguimiento de personas con diagnósticos específicos⁵¹. Dadas las ventajas de ambos tipos de constructos (genéricos y específicos), con base en los resultados de esta revisión se recomienda la aplicación de los dos tipos de escalas para posibilitar la comparación entre diferentes enfermedades, entre pacientes con el mismo diagnóstico, e incluso frente a personas sanas; así como la complementación de las mediciones clínicas y epidemiológicas tradicionales de morbilidad, pronóstico y seguimiento médico en general; todo ello con el fin de establecer cómo y a dónde dirigir los recursos de los programas de promoción y prevención⁵².

Las tres escalas de medición de la CVRS más usadas fueron *Medical Outcome Study Short Form (SF-36)*, *World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF)* y la *EuroQoL five dimensions questionnaire (EQ-5)*, las cuales corresponden a constructos genéricos. De éstas, el SF-36 fue el más utilizado, se trata de una encuesta desarrollada en los años noventa en Estados Unidos que consta de ocho dimensiones en las que se establece un puntaje de 0 (peor) a 100 (mejor) para aspectos físicos, emocionales y sociales. Dentro de las ventajas que posee esta escala se incluye el hecho de indagar de manera minuciosa el ámbito funcional del sujeto, puede ser aplicada a poblaciones adultas de todo tipo, complementa desenlaces epidemiológicos de morbilidad y discapacidad, permite evaluar el impacto de múltiples tratamientos, entre otros usos⁵³.

En segundo lugar, el WHOQOL-BREF es el resultado de la modificación de la anterior escala de medición de la OMS, el WHOQOL-100, esta versión resumida consta de cuatro dominios de salud física, psicológica, social y ambiental, en las que se hace énfasis en la percepción que el individuo tiene sobre su propia salud y en aspectos un poco más subjetivos que dan cuenta de la satisfacción del paciente con su vida y cotidianidad⁵⁴.

La baja frecuencia del uso de instrumentos específicos para medir la CVRS en TB se podría atribuir a su baja disponibilidad, limitaciones en su difusión o la temprana aparición en el ámbito clínico; tal es el caso de la *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Tuberculosis (FACIT-TB)* desarrollada recientemente en Irak y el DR-12 score⁵⁵. Estas dos escalas de medición son muy poco utilizadas para medir la CVRS en pacientes con TB, lo que ha implicado que sus resultados sean aún incipientes y su validación y adaptación sea poca o nula en algunas regiones. En esta misma dirección, el *Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ)*⁵⁶ ha demostrado buenas propiedades psicométricas y sensibilidad a los cambios clínicos de la TB, por lo que resultaría apto para usarlo en la práctica clínica cotidiana y en diversos ensayos clínicos que permitan conocer el impacto de la enfermedad sobre la CVRS⁵⁷.

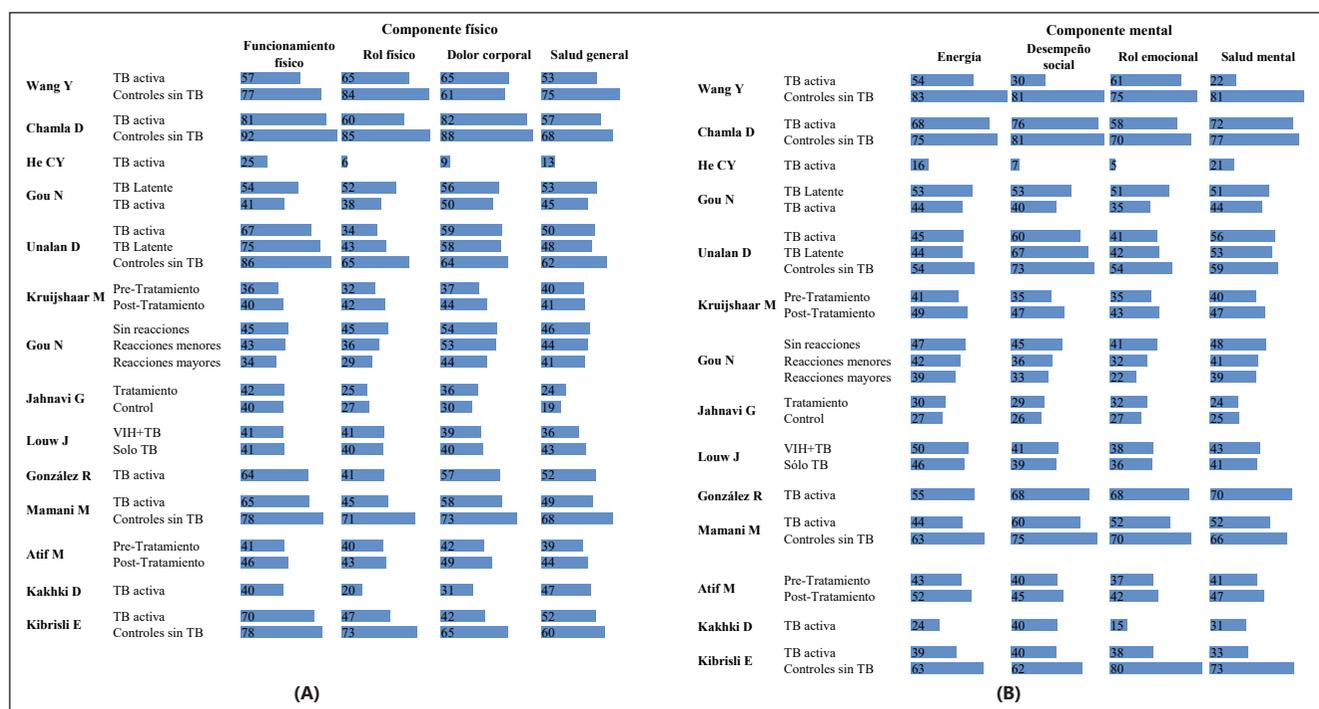


Figura 2. Comparación de resultados de componentes físico y mental en los estudios seleccionados, los números en las barras corresponden al puntaje promedio para cada grupo en el CVRS. (A). Componente físico del SF-36. (B). Dimensiones del componente mental de SF-36.

De otro lado, esta revisión muestra la trascendencia social y política de medir la CVRS en pacientes con TB dado el elevado número de estudios, pacientes y constructos hallados; esto coincide con informes presentados a nivel global que evidencian un aumento sin precedentes del número de mediciones en TB a partir de encuestas nacionales⁵⁸. A esto se suma el interés de múltiples grupos de investigación, como los evaluados en este metanálisis, que demuestra el grave impacto de la enfermedad sobre la función física, la salud general, el desempeño físico, la salud mental, el desempeño social, la energía y el desempeño emocional.

Por otra parte, es pertinente destacar que en los resultados obtenidos, se evidencia que Asia y América concentran la mayor cantidad de estudios de CVRS en TB, algo que concuerda con las estadísticas sanitarias mundiales realizadas en el 2010 por la Organización Mundial de la Salud⁵⁹. Los países que reportan un mayor número de publicaciones en el tema son India, Canadá, China, Irán y Sudáfrica, y a su vez algunos de estos países se incluyen entre los 15 países con las tasas de incidencia de tuberculosis más altas⁶⁰. Teniendo en cuenta lo anterior, podría suponerse que estos países son determinantes para la planeación y posterior desarrollo de nuevas líneas de investigación que trasciendan la medición de desenlaces focalizados en la morbilidad, mortalidad y discapacidad.

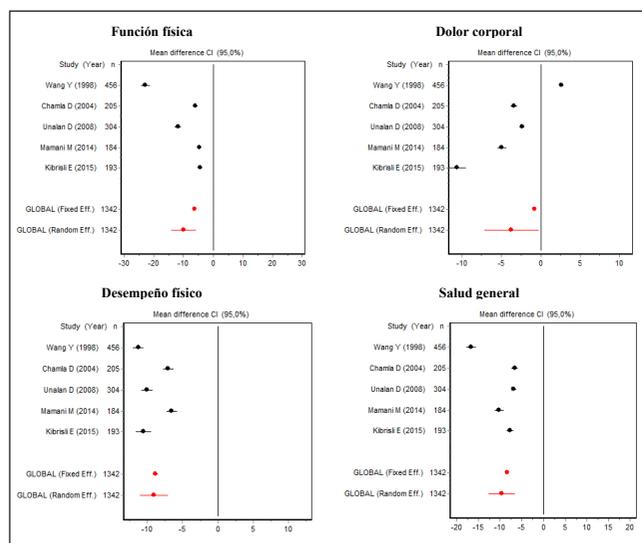


Figura 3. Diferencia promedio e intervalos de confianza 95% de los puntajes del perfil de calidad de vida relacionada con la salud de personas que viven con tuberculosis activa frente a personas sanas (Componente físico del SF-36) en los estudios incluidos para este metanálisis.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra la elevada heterogeneidad en grupos y constructos de CVRS aplicados, así como el bajo número de estudios que analizaron el mismo tipo de pacientes con una escala de calidad de vida dada, esto impidió la realización de meta-regresiones para identificar subgrupos de pacientes con TB que presentan una mayor afectación, o comparaciones entre personas con TB activa y latente, con cepas resistentes y sensibles, entre otros análisis útiles para la gestión clínica y sanitaria.

Conclusión

Existe una alta disponibilidad de constructos de calidad para personas con TB; se demostró que la enfermedad genera graves impactos negativos, siendo más graves para las dimensiones de función física, salud mental y desempeño social, lo que evidencia la necesidad de un enfoque de atención multidimensional e interdisciplinar para esta población.

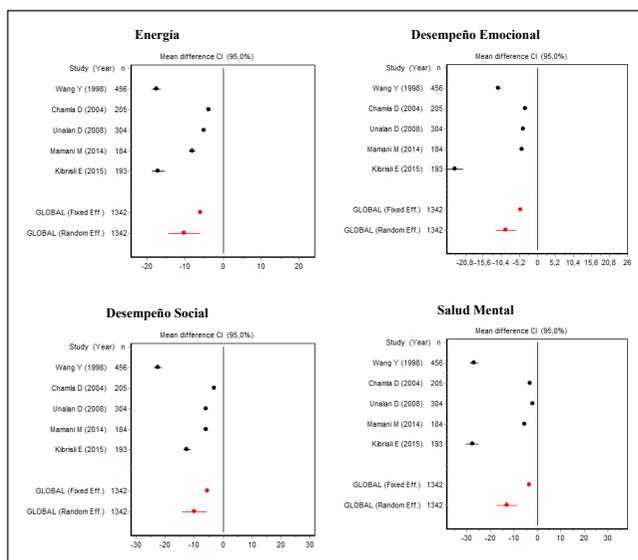


Figura 4. Diferencia promedio e intervalos de confianza 95% de los puntajes del perfil de calidad de vida relacionada con la salud de personas que viven con Tuberculosis activos y personas sanas (Componente mental del SF-36) en los estudios incluidos para este metanálisis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que no han publicado datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Fuente de financiación. Este estudio fue financiado con recursos propios

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2016. Reporte global de tuberculosis. [citado 2016 Junio] Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2017. Tuberculosis [citado 2016 Junio] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>.
- Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in Adults and Children. In *Tuberculosis in adults and children*. London: Springer; 2015.
- Vanessa C, Korb V, Chuturgoon AA, Moodley D. Mycobacterium tuberculosis: manipulator of protective immunity. *International Journal of Molecular Science*. 2016; 17(3):131.
- Fogel N. Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis*. 2015; 95(5):527-531.
- Kibraili E, Bez Y, Yilmaz A, Aslanhan H, Taylan M. High social anxiety and poor quality of life in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(3):e413
- Morris MD, Quezada L, Bhat P, Moser K, Smith J, Perez H, et al. Social,

- Economic, and psychological impacts of MDR-TB treatment in tijuana, Mexico: A patient's perspective. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17(7):954-960
- Dhuria M, Sharma N, Ingle G. Impact of tuberculosis on the quality of life. *Indian Journal of Community Medicine*. 2008; 33(1):58-59.
- Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2016. Que calidad de vida? Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/55264/1/WHF_1996_17_n4_p385-387_spa.pdf.
- Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada con la salud: Aspectos conceptuales. *Ciencia y Enfermería*. 2003; 138:358-365.
- Donald L P, Pennifer E. *Health Status and Health Policy: Quality of life in health Care evaluation and resource allocation* New York; 1993.
- Chang B, Wu A, Hansel N, Diette G. *Quality of life in tuberculosis: a review of the English language literature*. *Quality of life Research*. 2004; 13:1633-1642.
- Kastien-Hilka T, Abulfathi A, Sinanovic E. Health-related quality of life and its association with medication adherence in active pulmonary tuberculosis—a systematic review of global literature with focus on South Africa. *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14: 42.
- Bauer M, Leavens A, Schwartzman K. A systematic review and meta-analysis of the impact of tuberculosis on health-related quality of life. *Quality of Life Research*. 2013; 22:2213-2235.
- Wang Y, Lii J, Lu , F. Measuring and assessing the quality of life of patients with pulmonary tuberculosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 1998; 21(12):720-723.
- Chamla D. The assessment of patients' health-related quality of life during tuberculosis treatment in Wuhan, China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(9):1100-1106.
- He C, He L, Li M. Application of SF-36 scale on pulmonary tuberculosis patients in Yunnan province of China and southern Thailand. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zh*. 2005; 26(3):187-189.
- Muniyandi M, Rajeswari R, Balasubramanian R, Nirupa C, Gopi P, K J, et al. Evaluation of post-treatment health-related quality of life (HRQoL) among tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11(8):887-892.
- Guo N, Marra F. Health State Utilities in latent and active tuberculosis. *Value in Health*. 2008; 11(7):1154-1161.
- Unalan D, Soyuer F, Ceyhan O, Basturk M, Ozturk A. Is the quality of life different in patients with active and inactive tuberculosis? *Indian J Tuberc*. 2008; 55(3):127-137.
- Kruijshaar M, Lipman M, Essink-Bot M, Lozewicz S, Creer D, Dart S, et al. Health status of UK patients with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(3):296-302.
- Guo N, Marra F, Fitzgerald J, Elwood R, Marra C. Impact of adverse drug reaction and predictivity of quality of life status in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2010; 36(1):206-208.
- Jahnvi G, Sudha C. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*. 2010; 51(12): 957-962.
- Fernández-Plata MR, García-Sancho M, Pérez-Padilla J. A case-control study of the impact of tuberculosis on the quality of life of patients. *Rev Invest Clin*. 2011; 63(1):39-45.
- Louw J, Peltzer K, Naidoo P, Matseke G, Mchunu G, Tutshana B. Quality of life among tuberculosis (TB), TB retreatment and/or TB-HIV co-infected primary public health care patients in three districts in South Africa. *Health Qual Life Outcomes*. 2012; 10:77.
- González Baltazar R, Lupercio Heredia A, Hidalgo Santacruz G, León Cortés SG, Guadalupe SE. Calidad de vida relacionada con la salud y trabajo en pacientes con tuberculosis en Guadalajara, (México). *Salud Uninorte*. 2013; 29(1):13-21.
- Mamani M, Majzooobi M, Ghahfarokhi S, Esna-Ashari F, Keramat F. Assessment of Health-related Quality of Life among Patients with Tuberculosis in Hamadan, Western Iran. *Oman Med J*. 2014; 29(2):102-105.
- Al-Qahtani MF. Health-related quality of life of tuberculosis patients in the Eastern Province, Saudi Arabia. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2014; 9(4):311-317.
- Atif M, Sulaiman S, Shafie A, Asif M, Sarfraz M, Low HBZ. Impact of tuberculosis treatment on health-related quality of life of pulmonary tuberculosis patients: a follow-up study. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 14:19.
- Darvishpoor Kakhki A, Masjedi M. Factors associated with health-related quality of life in tuberculosis patients referred to the National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease in Tehran. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015; 78(4):309-314.
- Dowdy D, Israel G, Vellozo V, Saraceni VC, Cavalcante S, Chaisson RG, et al. Quality of life among people treated for tuberculosis and human immunodeficiency virus in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*.

- 2013; 17(3): 345-347.
32. Neves L, Canini S, Reis R, Santos C, Gir E. Aids and tuberculosis: coinfection from the perspective of the quality of life of patients. *Rev Esc Enferm USP.* 2012; 43(3):704-710.
 33. Aggarwal A, Gupta D, Janmeja A, Jindal S. Assessment of health-related quality of life in patients with pulmonary tuberculosis under programme conditions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(7):947-953.
 34. Pereira de Farias SN, Silva Medeiros CRd. Integralidade no cuidado: estudo da qualidade de vida dos usuários com tuberculose. *Esc anna nery.* 2013; 17(4):749-754.
 35. Feng W, Liu F, Ma C, Ju SS, Chen L. Quality of life and related factors among family members of tuberculosis patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013; 38(10):1075-1079.
 36. Sharma R, Yadav R, Sharma M, Saini V, Koushal V. Quality of life of multi drug resistant tuberculosis patients: a study of north India. *Acta Med Iran.* 2014; 52(6):448-453.
 37. Jankowska-Polanska B, Kamińska M, Uchmanowicz I, Rycombel A. Quality of life and health behaviours of patients with tuberculosis - sex differences. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015; 83(4):256-265.
 38. Gao X, Rao Y. Quality of life of a migrant population with tuberculosis in West China. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19(2):223-230.
 39. Deribew A, Tesfaye M, Hailmichael Y, Negussu N, Daba S, Wogi A, et al. Tuberculosis and HIV co-infection: its impact on quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2009; 7:105.
 40. Dhingra V. Health related quality of life (HRQL). *Ind J Tub.* 2013; 50:99.
 41. Dhingra V, Rajpal S. Health related quality of life (HRQL) scoring (DR-12 score) in tuberculosis--additional evaluative tool under DOTS. *J Commun Dis.* 2005; 37(4):261-268.
 42. Pasipanodya J, Miller T, Vecino M, Munguia G, Bae S, Drewyer G, et al. Using the St. George respiratory questionnaire to ascertain health quality in persons with treated pulmonary tuberculosis. *Chest.* 2007; 132(5):1591-1598.
 43. Maguire G, Anstey N, Ardian M, Waramori G, Tjitra E, Kenangalem E, et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(12):1500-1506.
 44. Ralph A, Kenangalem E, Waramori G, Pontororing G, Tjitra E, Maguire G, et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. *PLoS One.* 2013; 8(11):e80302.
 45. Kittikraisak W, Kingkaew P, Teerawattananon Y, Yothasamut J, Natesuwan S, Manosuthi W, et al. Health related quality of life among patients with tuberculosis and HIV in Thailand. *PLoS One.* 2012; 7(1):e29775.
 46. Awaisu A, Haniki N, Mohamed M, Noordin N, Muttalif A, Aziz N, et al. Impact of connecting tuberculosis directly observed therapy short-course with smoking cessation on health-related quality of life. *Tob Induc Dis.* 2012; 10:2.
 47. Araújo Lemos Ld, Rodrigues Feijão A, Gir E, Gimenez Galvão MT. Quality of life aspects of patients with HIV/tuberculosis co-infection. *Acta Paul Enferm.* 2012; 25(12):41-47.
 48. Franco JQ, Cardona J. Calidad de vida relacionada con la salud en personas con artritis reumatoide: caracterización de los estudios publicados entre 2003-2013. *Iatreia.* 28(2): 109-119.
 50. Dong Oh Pinto J, Gu He H, Wai Chi Chan S, Wang W. Health-related quality of life and psychological well-being in men with benign prostatic hyperplasia: An integrative review. *Japan Journal of Nursing Science.* 2016; 13(3):309-323.
 50. Ragnarson G, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2000; 14(5):235-241.
 51. Arpinelli F, Carone M, Riccardo G, Bertolotti G. Health-related quality of life measurement in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: review of the 2009-2014 literature. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2016; 11:15.
 52. Cardona-Arias JA, Higueta-Gutiérrez LF. Aplicaciones de un instrumento diseñado por la OMS para la evaluación de la calidad de vida. *Revista Cubana de Salud Pública.* 2014; 40(2):175-189.
 53. Vilaguta G, Ferrera M, Rajmilb L, Rebolloc P. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005; 19(2):135-150.
 54. Skevington SM, M L, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL Group. *Quality of Life Research.* 2004; 13(2):299-310.
 55. Abdulelah Dujailia J, Syed Sulaimana SA, Azmi Hassalib M, Awaisuc A. Health-related quality of life as a predictor of tuberculosis treatment outcomes in Iraq. *International Journal of Infectious Diseases.* 2014; 31:4-8.
 56. Pasipanodya J, Miller T, Vecino M, Munguia G, Bae DS, G , et al. Using the St. George respiratory questionnaire to ascertain health quality in persons with treated pulmonary tuberculosis. *CHEST.* 2007; 132(5):1591-1598.
 57. Adnan A, Perwitasari DA, Mulyani UA. Validation of St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) into Indonesian version for Tuberculosis Patients in Indonesia. *International Journal of Public Health Science.* 2014; 3:179-184.
 58. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2016. Informe mundial sobre la tuberculosis 2014 [citado 2016 Agosto 30]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_es.pdf
 59. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Estadísticas sanitarias mundiales 2010 [citado 2016 Agosto 29.] Disponible en: http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS10_Full.pdf
 60. K Sandhu G. Tuberculosis: Current Situation, Challenges and Overview of its Control Programs in India. *Journal of Global Infectious Diseases.* 2011; 3(2):143-150.