



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“ASOCIACIÓN DEL SOBREPESO CON
LA RESISTENCIA ADQUIRIDA AL
TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS Y
EL FRACASO AL TRATAMIENTO DE
TUBERCULOSIS”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

JESUS EDUARDO PEINADO RODRIGUEZ

LIMA - PERÚ

2022

ASESOR DE LA TESIS:

Cesar Augusto Ugarte Gil

MD, MSc, PhD

DEDICATORIA:

Con todo cariño a mi esposa Margot,
a mis hijas Dana, Eva y
a mi Madre Teófila por quienes me supero cada día.

En memoria a mi amado Padre Eduardo,
por ser ejemplo de honradez, fé, sabiduría y amor.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por ser la fuente de toda sabiduría.

A los pacientes con tuberculosis del estudio EPI

Al personal de Socios En Salud sucursal Perú por su apoyo, especialmente al Dr.

Leonid Lecca

A Partners In Health por su guía, especialmente a la Dra. Megan Murray

A todos los miembros del jurado que permitieron mejorar la calidad de esta tesis.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO:

Tesis Autofinanciada

Tabla de Contenidos

RESUMEN
ABSTRACT

I	INTRODUCCIÓN	1
II	HIPÓTESIS GENERAL	34
III	ASOCIACIÓN DEL ANTECEDENTE DE TUBERCULOSIS Y LA RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES CON SOBREPESO/OBESIDAD	35
III.1	Justificación	35
III.2	Pregunta de Investigación Principal de la investigación 1:.....	41
III.3	Hipótesis de la investigación 1:	41
III.4	Materiales y Métodos	43
III.4.1	Diseño	43
III.4.2	Población y Diseño muestral.....	49
III.4.3	Muestreo.....	54
III.4.4	Procedimientos del estudio	56
III.4.5	Variables de estudio	66
III.4.6	Procesamiento y análisis estadístico	76
III.4.7	Tamaño de muestra o Potencia estadística.....	79
III.5	Resultados	81
III.5.1	Enrolamiento y muestra de estudio	81
III.5.2	Resultados bivariados	84
III.5.3	Análisis de regresión múltiple.....	91
III.6	Discusión.....	95
IV	ASOCIACIÓN DEL SOBREPESO Y LA FALLA AL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES NUEVOS CON TUBERCULOSIS ...	100
IV.1	Justificación	100
IV.2	Pregunta de Investigación Principal de la investigación 2:.....	109
IV.3	Hipótesis de la investigación 2:	109
IV.4	Materiales y Métodos	111
IV.4.1	Diseño	111
IV.4.2	Población y Diseño muestral.....	117
IV.4.3	Muestreo.....	121
IV.4.4	Procedimientos del estudio	123
IV.4.5	Variables de estudio	131
IV.4.6	Procesamiento y análisis estadístico	140
IV.4.7	Tamaño de muestra y Potencia estadística.....	143
IV.5	Resultados	145
IV.5.1	Enrolamiento y muestra de estudio	145
IV.5.2	Resultados bivariados	148
IV.5.3	Análisis de regresión múltiple.....	151
IV.6	Discusión.....	159
V	ASPECTOS ÉTICOS.....	162
VI	LIMITACIONES	164
VII	CONCLUSIONES GENERALES	166

VIII RECOMENDACIONES GENERALES.....	168
VIII.1 Recomendaciones del estudio 1	168
VIII.2 Recomendaciones del estudio 2	168
IX REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	170
X ANEXOS	228

RESUMEN

Dos epidemias afectan nuestra salud pública: tenemos una alta incidencia de tuberculosis multidrogo resistente y el sobrepeso/obesidad sigue incrementándose. El sistema inmune y el sistema metabólico trabajan en homeostasis. La malnutrición puede llevar a cambios en la farmacocinética de diversos tratamientos. Poco se conoce sobre si el incremento excesivo de los nutrientes puede alterar la farmacocinética. Exploramos con dos preguntas de investigación si el sobrepeso/obesidad podría causar resistencia al retratamiento y respuesta deficiente al tratamiento como resultado adverso de causar dosis subterapéuticas del fármaco y producir efectos en el sistema inmune.

Investigación 1: Análisis transversal de una cohorte de tuberculosis (2007-2014), de pruebas antropométricas y de sensibilidad en la visita basal de pacientes con y sin tratamiento previo. Se evaluó 3,734 casos nuevos y 766 con antecedente de tuberculosis. El sobrepeso/obesidad no se asoció a multidrogo resistencia en pacientes con antecedente de tratamiento, razón de prevalencia (RP) 0.97 con intervalo de confianza al 95%, IC95%, de 0.68-1.38.

Investigación 2: Análisis longitudinal de la misma cohorte, de pruebas antropométricas basales y cultivos de esputo de los 2, 12 y 24 meses de casos nuevos de tuberculosis, para determinar éxito o falla al tratamiento. Se evaluó 2,781 casos nuevos con cultivo positivo en su visita basal, 592 abandonaron, 150 fallecieron y 2,039 finalizaron el seguimiento. No encontramos asociación entre el sobrepeso/obesidad y la respuesta deficiente al tratamiento, en casos nuevos de tuberculosis, RP: 0.79, IC95%: 0.59-1.03.

PALABRAS CLAVES: *Mycobacterium tuberculosis*, sobrepeso, obesidad, resistencia adquirida, falla al tratamiento.

ABSTRACT

Two epidemics affect our public health: we have a high incidence of multidrug resistant tuberculosis and overweight / obesity continues to increase. The immune system and the metabolic system work in homeostasis. Malnutrition can lead to changes in the pharmacokinetics of various treatments. Little is known about whether excessive nutrient increases can alter pharmacokinetics. We explored with two research questions whether overweight / obesity could cause resistance to retreatment and poor response to treatment as an adverse result of causing subtherapeutic doses of the drug and producing effects on the immune system.

Study 1: Cross-sectional analysis of a tuberculosis cohort (2007-2014), of anthropometric tests and sensitivity tests at the baseline visit of patients with and without prior treatment. 3,734 new cases and 766 with a tuberculosis history were evaluated. Overweight / obesity was not associated with multidrug resistance in patients with a history of treatment, prevalence ratio (PR) 0.97 with a 95% confidence interval, 95% CI of 0.68-1.38.

Study 2: Longitudinal analysis of the same cohort, from baseline anthropometric tests and sputum cultures of 2, 12 and 24 months of new cases of tuberculosis, to determine success or failure of treatment. 2,781 new cases with positive culture were evaluated at their baseline visit, 592 dropped out, 150 died and 2,039 ended the follow-up. We found no association between overweight / obesity and poor response to treatment in new cases of tuberculosis, PR: 0.79, 95% CI: 0.59-1.03.

KEY WORDS: Mycobacterium tuberculosis, overweight, obesity, acquired resistance, treatment failure.

I INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) busca la reducción del 90% de las muertes por tuberculosis (TB) para el año 2030, cerca del 95% ocurren y ocurrirán en países de bajos o medianos recursos (1). La tuberculosis resistente a múltiples fármacos es un tipo de tuberculosis que no responden a la isoniazida y la rifampicina, las principales drogas de tratamiento para la tuberculosis.

La tuberculosis multidrogo resistente es tratable y curable mediante el uso de otros medicamentos de segunda línea; sin embargo, las opciones de tratamiento son limitadas y requieren tratamiento extenso con medicamentos caros y tóxicos (2). Así la tuberculosis multidrogo resistente es una amenaza para la seguridad de la salud pública, se estima que hay 600,000 nuevos casos por año con tuberculosis multidrogo resistente de los cuales, uno de cada cuatro casos con tuberculosis multidrogo resistente es detectado y solo uno de cada dos casos con tuberculosis multidrogo resistente es curado (3).

Epidemiología de la tuberculosis

Según el reporte de OMS del 2020 (4), tres países representan cerca del 50% del total mundial de casos de tuberculosis multidrogo resistente: India (27%), China (14%) y Rusia (8%) y 30 países tienen por lo menos más de 1,000 casos incidentes anuales de tuberculosis resistente (5); entre estos 30 países, el Perú primero y luego Brasil son los países que tienen el 51.8% de los 11,000 casos de tuberculosis multidrogo resistente del continente americano (6).

En el Perú, se tuvo 24,581 casos de TB en todas sus formas. La incidencia fue 65.7 x 100 mil (21,443 casos) y la incidencia de TB frotis positivo fue de 39.0 x 100 mil (12,740 casos).

La incidencia de tuberculosis resistente en el 2020, fue de 3.7 x 100 mil (1,205 casos) y presentó una disminución en sus cifras respecto al 2019, en el que se presentaron 1,464 casos de tuberculosis resistente (7).

Lima Metropolitana y Callao presenta el 60% de los casos TB del país y el 70% de los casos de tuberculosis resistente, así aproximadamente en Lima Metropolitana y el Callao el 8.2% son tuberculosis multidrogo resistente nunca antes tratados y 20% son pacientes tuberculosis multidrogo resistente previamente tratados (8). A pesar de los esfuerzos por controlar la tuberculosis multidrogo resistente, la notificación de tuberculosis multidrogo resistente se ha incrementado en 80% (9).

El seguimiento de la TB multidrogo resistente se hace por pruebas de sensibilidad. Así se han implementado: desde el 2005, el método de nitrato-reductasa (10); en el 2008, el método de la observación microscópica de la susceptibilidad directa a drogas (11); en el 2011, el método del Genotype MDRplus, técnica para la amplificación la reacción en cadena de la polimerasa (12,13), y el método del GeneXpert sensible, específico y rápido detectando de resistencia (14).

Esta evolución continua de las pruebas de sensibilidad permite captar mas casos de resistencia y hay una tendencia de crecimiento de resistencia, por ejemplo la resistencia a la rifampicina, de 50 casos en el 2010, se incrementó a 992 casos en el 2019 (9), a un ritmo de 4% de casos nuevos cada año, y para el 2020

disminuyó a 652 casos, posiblemente por la falta de notificación y por el efecto de uso compulsivo de las mascarillas en el 100% de salidas fuera del hogar para evitar la infección del SARS-CoV-2 entre Marzo del 2020 hasta la actualidad.

La base biológica molecular de cómo se adquiere la resistencia nos indica que se requieren dos mutaciones no directamente conectadas y separadas para pasar de tuberculosis susceptible a tuberculosis multidrogo resistente.

La resistencia a isoniacida se adquiere por mutaciones en uno de los dos genes principales, *katG* o *inhA*. (15,16) En cambio, la resistencia a rifampicina generalmente es por mutaciones puntuales en el gen *rpo* en la sub unidad *B* de la ARN polimerasa dependiente del ADN (17).

Esto explica en parte porque biológicamente hay mas frecuencia de resistencia a un solo fármaco – monoresistencia - que resistencia cruzada a diferentes fármacos.

Se reconoce que hay dos grupos de factores que favorecen la resistencia. Los que ayudan en la selección de la resistencia en la comunidad: la falta de implementación del tratamiento directamente observado, mal suministro o baja calidad de medicamentos, adherencia inadecuada al tratamiento y deficiente control de infecciones (18).

Y los que incrementan la vulnerabilidad de algunos miembros de la comunidad a la resistencia: fracasos del tratamiento, contactos de tuberculosis multidrogo resistente, pacientes con cultivos positivos al final del 2do o 3er mes de tratamiento, co-infección del virus de inmunodeficiencia humana y presencia de comorbilidades asociadas como malabsorción o diarrea (19,20).

Epidemiología del sobrepeso y la obesidad

El sobrepeso y la obesidad son la acumulación en exceso de grasa. Ambos términos se refieren a un peso del cuerpo mayor de lo que se considera normal para la estatura de una persona. El sobrepeso con más frecuencia se debe a la grasa corporal adicional. Pero también puede ocurrir por exceso de músculo, hueso o agua(21).

Las personas con sobrepeso u obesidad generalmente tienen mas grasa corporal. Entre las causas del sobrepeso y la obesidad esta el desequilibrio entre las calorías que se consume y las calorías que se gastan (22). A pesar múltiples análisis, el sobrepeso y la obesidad están aumentando en prevalencia en todo el mundo y las causas son extremadamente complejas (23).

La obesidad es definida por OMS e Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU. (NIH, por sus siglas en inglés) por un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30, dado que este índice describe el peso corporal en relación con la altura, se correlaciona en una proporción de 0.8 a 0.85 con el contenido total de grasa corporal de la persona (24).

La obesidad a nivel mundial se ha duplicado desde 1980; en el 2018, cerca de 2-5 billones de adultos tenían sobrepeso de este grupo 30% eran obesos (25,26), la obesidad es un factor de riesgo importante para diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer (27).

En el Perú, la prevalencia de obesidad ha evolucionado de 9% (28) en 1975; a 14.2% (29) en el 2005; para el 2010, ya se reporta 13.8% para los hombres y 23.3% para las mujeres.

En el periodo 2012-2013, la prevalencia fue de 23.1% para el grupo de 30 a 59 años y para el 2013-2014, la prevalencia subió a 23.8% en el mismo grupo etario (30).

Un estudio en 24 países de altos ingresos, 27 de medianos ingresos y 18 de bajos ingresos, muestra que el incremento en la ingesta de energía alimentaria y de peso se ha incrementado en 81% de estos 59 países - entre 1971 y 2010.

Se sabe que la obesidad tiene otros factores como el sedentarismo y la sobreoferta de la comida procesada (31–34), pero el consumo excesivo de calorías es el principal impulsor del aumento del peso. Estados Unidos, entre 1971 y el 2008, ha incrementado su consumo de calorías por persona, en 768 calorías demás y Canadá en 559 (35).

Otro estudio del 2018 en 8 países Latino americanos muestra que el Perú es el líder en sobrepeso con 38.3% sobre el promedio de 34.4%, el Perú tiene el más alto porcentaje de energía derivado de carbohidratos (62.9%) y es el que tiene el menor porcentaje de energía derivados de grasa (22.3%) y proteínas (14.8%) (36). Esta diferencia explica la diferencia de Perú con respecto a la prevalencia de sobrepeso con otros países Latino americanos, sobretodo relacionando el sobrepeso con el perfil de dieta como fuente de energía que usa cada país.

Vías de efecto del sobrepeso y la obesidad en el control de una enfermedad

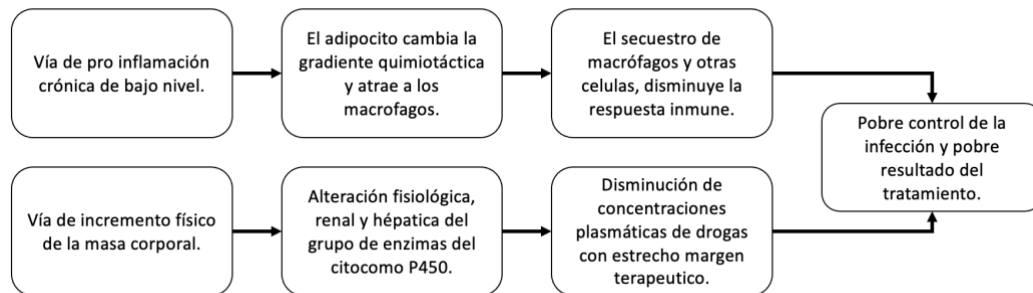
Sabemos que hay dos formas donde el sobrepeso y la obesidad (sobrepeso/obesidad) median su efecto en la adquisición de una infección o en el control de una enfermedad.

La primera forma es el estado proinflamatorio crónico de bajo nivel que secuestra macrófagos dentro del tejido adiposo de las personas con sobrepeso/obesidad, y la segunda forma es por la disminución de la concentración de los medicamentos en el cuerpo por el efecto físico de incremento de masa corporal observado en las personas con sobrepeso/obesidad.

En la primera vía tiene que ver la homeostasis entre el sistema metabólico y el sistema inmune, sabemos que hay interacción entre macrófagos y el sistema metabólico y el adipocito es una célula endocrina dinámica que genera la atracción, retención y secuestro de los macrófagos al tejido adiposo, restando la capacidad del sistema inmune para controlar el inicio de una infección o el curso de una enfermedad.

En la segunda vía tiene que ver la variación de la farmacocinética por las bajas concentraciones de las drogas anti tuberculosas por el incremento de la masa corporal que se observa en las personas con sobrepeso/obesidad. Esta variación es clave porque la muerte de las bacterias está impulsada además de otros factores también por la concentración mínima inhibitoria y la concentración máxima mínima inhibitoria.

Figura 1. Vías probables de efecto del control de una enfermedad por el sobrepeso/obesidad.



Estado pro inflamatorio crónico de bajo nivel

La evolución a un sistema inmune integrado con el sistema metabólico es ventajosa, porque para dar una respuesta fuerte frente a patógenos es necesaria una adecuada fuente de energía. Estos dos sistemas funcionan en homeostasis, y a través de varios estudios se ha ido reconociendo sus conexiones, mediadores, vías de señalización, moduladores, quimio atracción, reguladores de esta homeostasis.

La integración de los sistemas inmune y metabólico conocido como homeostasis, se detiene por el sobrepeso/obesidad porque en el afán de reparar tejidos en la zona de acumulación de grasa magra, el adipocito modifica la gradiente quimiotáctica generando que acudan macrófagos que a su vez potencian la señal atrayendo a más linajes como los neutrófilos.

Los cuales quedan retenidos en las zonas de acumulación de grasa magra, no solo debajo de la piel, sino también en el resto de órganos incluidos vasos sanguíneos. Este fenómeno que debe ser puntual, conocido como un

mecanismo pro inflamatorio de bajo nivel para la protección de daño y reparación de tejidos, es mantenido por largo tiempo en las personas con sobrepeso/obesidad estableciendo un estado pro inflamatorio crónico de bajo nivel.

Relación entre el sistema inmune y el sistema metabólico

El sistema inmune y el sistema metabólico de las especies trabajan en forma íntima y sinérgica, evolutivamente las unidades que controlan las actividades metabólicas e inmunitarias han evolucionada a partir de estructuras comunes (37).

El tejido adiposo de los insectos, mantiene el mismo linaje de adipocitos, hepatocitos, y células hematopoyéticas, en el ser humano está distribuido en órganos específicos mutuamente relacionados, tejido adiposo, hígado, y médula ósea (38).

Al parecer una configuración bien vinculada y una regulación coordinada de las respuestas metabólicas e inmunes es ventajosa en diversas condiciones, porque un organismo necesitaría gestionar sus recursos energéticos en una respuesta inmune o inflamatoria.

Así, incluso los sistemas de respuesta más primitivos integran tanto las vías de detección de patógenos y las vías de nutrición de modo que las vías de detección de patógenos evocan respuestas inmunes y a su vez las vías de nutrición inducen respuestas metabólicas (39).

Nuestra evolución hacia un sistema inmune fuerte en la protección contra patógenos es clara y ventajosa, y como una respuesta inmune fuerte depende de

fuentes de energía, también es clara su sinergia y cooperación con el sistema metabólico.

Esta integración entre el sistema inmune y el metabolismo se reconoce inicialmente en particular en los macrófagos, ellos son indispensables en el inicio de la inflamación y la regulación de su participación de otras células en el proceso inflamatorio (40).

Aunque este fenómeno todavía se va comprendiendo, se conoce que la inflamación tiene una posición clave en el inicio, avance de los trastornos y enfermedades metabólicas. Así, la sinergia del sistema inmune y el metabólico maneja de forma orquestada la función de múltiples receptores que inician respuestas inmunes al detectar tanto el daño molecular endógeno (inflamación) como el exógeno (infección) (41).

En este contexto, las infecciones producen una respuesta inmune fuerte, a menudo de corta duración, lo que debiera resultar en la eliminación del patógeno seguido de la finalización de la respuesta, pero si esta respuesta inmune fuerte corta falla, el organismo inicia un segundo proceso de respuesta inmune de larga duración que caracteriza a la inflamación (42).

Impacto de la inmunidad en el metabolismo

El metabolismo es la gestión de la energía y es esencial para cada función biológica. Desde los primeros organismos unicelulares, siempre ha sido necesario la protección del sistema metabólico contra las agresiones ambientales, lo que conlleva a la aparición y evolución del sistema inmune.

Por lo tanto, ambos sistemas el metabólico y el inmunológico se han entrelazado desde el inicio (43). Las respuestas inmunitarias de las células inmunes que dan respuesta innatas y adaptativas se combinan armoniosamente para mantener la homeostasis. Particularmente, las citoquinas juegan un rol de mensajeros en la red compleja de células inmunes específicas para mantener este balance.

En un proceso inflamatorio, el balance de la homeostasis se ve interrumpido porque las subpoblaciones de leucocitos aumentan la producción de citoquinas, incrementando las señales a otras células inmunes para contrarrestar la inflamación, en la obesidad, este proceso se vuelve crónico, de largo plazo y bajo grado, convirtiéndose gradualmente en una inflamación sistémica (44).

Aún no se han identificado completamente, a todos los desencadenantes de la persistente, respuesta inflamatoria de bajo grado en el sobrepeso/obesidad. Sin embargo, conocemos que la remodelación y reorganización de la matriz extracelular por el proceso de la expansión masiva del tejido adiposo, observado en el sobrepeso/obesidad, para proporcionar suficiente espacio para el agrandamiento de los adipocitos (hipertrofia) y para formar nuevos adipocitos a través de la adipogénesis de las células precursoras (hiperplasia), son los precursores del inicio de la actividad respuesta inflamatoria, porque necesitan formar nuevos vasos sanguíneos para prevenir la disfunción del tejido adiposo (45).

A pesar de la evidencia temprana de esta relación, el entendimiento de la naturaleza inmunológica de la enfermedad metabólica fue desconocida sin conocer las bases biológicas de la relación. Las evidencias son del siglo XIX, cuando se reconocen patologías metabólicas asociadas con infecciones.

En la década de 1880, se observó que los pacientes con infección de meningitis exhibían un síndrome diabético transitorio (46); en esa misma década, se reconoció que la infección aguda estaba asociada con una disminución de la unión de la insulina al receptor de insulina (47). En esta misma década, los patólogos ya observaban la infiltración de células inmunes, como macrófagos y mastocitos, en el tejido adiposo tejidos de animales con obesidad (48,49).

Interacciones entre la inmunidad y el metabolismo

Sin embargo, la piedra angular en el campo de esta relación es el descubrimiento de una conexión entre la respuesta inmune y la capacidad de respuesta del sistema metabólico, se observó que los macrófagos podrían inducir resistencia a la captación de la glucosa inducida por la insulina y además podrían reducir la expresión de la lipoproteína lipasa en los adipocitos (50,51).

Estas observaciones, no solo indicaron una conexión, sino que también fueron las primeras en mostrar una interacción entre macrófagos y adipocitos, proponiendo la presencia de mediadores de intercambio entre estas células (50,51).

Uno de los mediadores producidos por los macrófagos responsable de este efecto fue identificado como el factor de necrosis tumoral (TNF) de la citocina inflamatoria (52) que se había descrito previamente como un factor citotóxico (53,54) vinculado a cuadros metabólicos severos como dislipidemia y caquexia (55).

En la década de 1990, nacen las observaciones del origen inflamatorio de la obesidad, de los cuales comenzaron a surgir pruebas de que el tejido adiposo presentaba cambios inflamatorios y expresaba niveles elevados de TNF (56–58), y

posteriormente se demostró que la expresión de TNF era también elevado en otras partes del cuerpo, como en el tejido muscular de los obesos (59).

Antes de demostrar que la obesidad representa inflamación en el tejido adiposo, se sabía que el TNF producía la supresión del transportador de glucosa 4 en adipocitos (60), también que el TNF inhibía cascadas de señalización para el receptor de insulina (61), y además producía bloqueo de la insulina por una mayor fosforilación de la serina del sustrato receptor de la insulina sobre todo la proteína IRS-1, uno de los cuatros substratos mas estudiados (62), todo esto ilustraba que existía un patrón complejo de regulación de los flujos del metabolismo influenciado por el TNF (63).

En 1997, la evidencia clave que relaciona la inmunidad con el metabolismo se produce cuando dos estudios independientes informan que la ausencia genética de la función del TNF daba como resultado una menor resistencia a la insulina y una mejor tolerancia a la glucosa (64,65).

En ese mismo tiempo, otras citoquinas y mediadores inflamatorios como la interleucina 1 β se relacionaron con la patogénesis de la acción o secreción de la insulina (66).

Recién a principios de la década del 2,000, se comienza a comprender que, en la obesidad, existen cientos de mediadores inmunes que se producen o regulan de manera anormal, lo que contribuye a un estado metabólico alterado. Ahora se reconoce ampliamente muchos de esos efectos modificadores en la dieta, antecedentes genéticos, micro biota intestinal, consideraciones circadianas, y condiciones ambientales (42,67–69).

En este contexto, se empieza la exploración de otras vías de interacción que gestionan la respuesta proinflamatoria, y los mecanismos a través de los cuales estas señales convergen en los puntos comunes para apoyar la metainflamación, que llevaron a conocer la activación patológica de la enzima quinasa c-Jun N-terminal (JNK) que es una de las primeras referencias en la señalización inmunometabólica en la obesidad.

El descubrimiento de la JNK elevada en el tejido adiposo llevó a entenderla como una vía de señalización muy crítica entre las señales inflamatorias de la obesidad (70,71).

Se reconoce así que el TNF activa el JNK a través de la proteína TRAF2 asociada con el Receptor II de TNF (72) y, a su vez, el JNK promueve la fosforilación de la serina e inhibe la señalización de la insulina (73). Asimismo, el TNF también activa al factor kappa B (74,75), que es un modulador central de las respuestas inflamatorias, que regula la expresión de citoquinas pro inflamatorias, incluido el propio TNF. y otros genes que forman parte de la respuesta inmune (76).

Por lo que abre la existencia de mecanismos alternativos, como la producción de varias moléculas que regulan la resolución inflamatoria.

A partir de esto, se empieza a conocer la naturaleza redundante y superpuesta en la complejidad de la regulación entre el sistema inmune y el sistema metabólico y su importancia crítica para la homeostasis del organismo (77). Más allá de la JNK y otras quinasas de señalización intermedias también aparecen en la vinculación de las vías inflamatorias: PKC, PKR, CAMK, AMPK, mTOR, JAK, PKA, ERK, p38 y otras MAP quinasas (37,78–80).

Mediadores celulares inmunitarios adaptativos de la inflamación

Actualmente se reconoce que el sistema inmunitario adaptativo también participa en la respuesta inflamatoria a la obesidad. A partir del 2008, varios grupos observaron la infiltración de células T, tanto T auxiliares como citotóxicas, en el tejido adiposo (81–83) y de células reguladoras CD4 + FOXP3 + T y células B en de ratones obesos (84–86).

La acción combinada de las citoquinas en el tejido adiposo de la persona obesa induce la respuesta proliferativa de las células T CD8+ localmente, lo que, junto con una mayor infiltración, contribuye a la aglomeración y activación de las células T CD8+ en el tejido adiposo (87).

Así en la obesidad, el tejido adiposo aumenta en su interior el número de células inmunes y sus niveles de activación, por lo tanto, detiene el equilibrio de la homeostasis entre las células proinflamatorias del tejido adiposo como los neutrófilos, células T Th1 CD4, células T CD8, células B, DC y mastocitos y células antiinflamatorias que contrarrestan las células inmunes pro inflamatorias como las células T CD4 reguladoras, células T Th2 CD4 y eosinófilos. Por lo tanto, la obesidad modifica este estado de equilibrio y lo conduce hacia un estado pro inflamatorio (88).

Mediadores celulares inmunes innatos de la inflamación

En el 2003, se observa acumulación de macrófagos en el tejido adiposo como el resultado del reclutamiento, la retención y la proliferación de estas células en este sitio (89).

Esta presencia abundante de macrófagos residentes en el tejido que están polarizados hacia las funciones de reparación y mantenimiento en el tejido adiposo magro sugiere un papel fisiológico para estas células en la homeostasis, e indica que están reprogramadas en un fenotipo inflamatorio en el contexto del estrés metabólico y durante la obesidad (90–92).

El creciente reconocimiento de que, además de los macrófagos, otros linajes de células inmunitarias innatas también contribuyen a la regulación del metabolismo, reveló que las células presentadoras de antígenos se acumulan en el tejido adiposo subcutáneo de humanos obesos (93).

Es importante tener en cuenta que las células inmunitarias innatas desempeñan funciones importantes en la fisiología de los tejidos sanos, y, de hecho, el tejido adiposo también alberga naturalmente células inmunitarias que pueden contribuir a la homeostasis del tejido. Las células inmunes residentes en el tejido adiposo desempeñan un rol fundamental en la expansión saludable y la remodelación del tejido durante el aumento de peso (94,95).

Las células inmunes en el tejido adiposo también pueden regular el gasto de energía: se informa que la exposición al frío produce una activación alternativa de los macrófagos del tejido adiposo (96) y el reclutamiento de eosinófilos (97). Todos estos estudios confirman la presencia de células inmunitarias residentes en el tejido adiposo en entornos homeostáticos y adaptativos.

Adicionalmente la cantidad de células inmunitarias en el tejido no siempre se correlaciona directamente con obesidad, se ha demostrado que las células inmunitarias se acumulan también de forma aguda en el tejido adiposo durante la pérdida de peso en respuesta a la lipólisis (98).

Reclutamiento de macrófagos del tejido adiposo

Aunque los macrófagos son una célula clave en la propagación de la inflamación, está claro que los adipocitos son un importante iniciador de la respuesta inflamatoria. Los adipocitos no son solo un depósito de almacenamiento para el exceso de energía, sino que son células endocrinas dinámicas que secretan moléculas proinflamatorias y anti inflamatorias, dependiendo de las señales micro ambientales.

La secreción de estos factores puede regular el reclutamiento y la activación de células inmunitarias. Durante el inicio de la obesidad, el exceso de nutrientes inclina el equilibrio hacia el desarrollo de un estado adipocítico más inflamatorio, incluida la secreción de quimio atrayentes potentes como MCP-1 y LTB4 y también se genera en forma espontánea una trama extracelular que atrapa a los neutrófilos, estas tramas son redes de cromatina e histonas que se activan con las citoquinas y los mismo factores pro inflamatorios (99).

Estos quimios atrayentes proporcionan un gradiente quimio táctico para reclutar monocitos en el tejido adiposo, donde posteriormente se convierten en macrófagos del tejido adiposo. Además, una vez reclutados, los macrófagos proinflamatorios secretan quimiocinas adicionales, iniciando un ciclo de alimentación y potenciando la respuesta inflamatoria.

De las quimiocinas que se más se han estudiado son las quimosina MCP-1 y su receptor de quimiocina CCR2 ambas secretadas por los adipocitos. Varios informes han demostrado que la MCP-1 se secreta en paralelo con el aumento de la adiposidad (100–102).

El quimio atrayente LTB4 y su receptor específico BLT1 también se han relacionado con el reclutamiento de células inmunes en el tejido adiposo inflamado (103). La expresión y la actividad de los componentes clave de esta vía aumentan en los adipocitos y los macrófagos M1 en la obesidad (104).

Las moléculas de guía neuronal, factores típicamente estudiados por su papel en el desarrollo del axón embrionario, se encontraron recientemente participantes en la regulación de la función de los macrófagos.

Hasta el momento, cuatro familias de señales de guía neuronal han sido implicadas en la gestión de la migración de células inmunes: las netrinas, las hendiduras, las efrinas y las semaforinas (105,106).

Una de tales moléculas, la semaforina 3E (Sema3E), puede actuar como una quimiocina derivada de adipocitos para inducir la atracción de macrófagos en el tejido adiposo a través de su receptor PlexinD1 (107). Asimismo, Sema3E también está elevado en el suero de los humanos diabéticos, así esta vía puede desempeñar un papel en esta enfermedad (108).

Retención de macrófagos del tejido adiposo

La mayoría de los estudios sobre acumulación de las células inmunes del tejido adiposo se han centrado en el reclutamiento de monocitos para adipocitos inflamados, pero la migración de macrófagos del tejido adiposo también podría verse afectada en el estado obeso.

La resolución de la inflamación es un proceso altamente orquestado que involucra varios tipos de células y mediadores. La salida de macrófagos del tejido inflamado a los tejidos linfoides locales es una parte integral de este proceso y se

debe al efecto concertado de las fuerzas quimio-repulsivas del tejido inflamado y las señales de quimio-atracción de los ganglios linfáticos locales (109,110).

Además de las quimiocinas clásicas, las moléculas de guía neural también regulan este proceso (111).

El concepto de que la migración de macrófagos podría verse afectada en el tejido adiposo obeso proviene del estudio de la retención de macrófagos en placas ateroscleróticas. En modelos animales de aterosclerosis, la reducción de colesterol o el trasplante del arco aórtico de ratones KO (Un ratón knock out – OK - es un ratón de laboratorio en el que los investigadores han desactivado o "eliminado" un gen existente) con receptores ateroscleróticos de LDL a ratones WT (Un ratón wild type – WT - es un ratón de laboratorio con fenotipo que se considera el tipo "normal" que se encuentra comúnmente en poblaciones naturales) restablece la salida de macrófagos a los ganglios linfáticos, reduciendo la inflamación de la pared arterial y la inestabilidad de la placa (112).

Estos estudios han llevado a la identificación de vías clave que regulan este proceso. Por ejemplo, el receptor de quimiocinas CCR7, que se expresa en macrófagos, promueve el reclutamiento de macrófagos inflamatorios hacia el ligando de quimiocina (motivo C-C) 19 (CCL19) y CCL21, secretado por los tejidos linfoides. La regulación positiva de CCR7 por macrófagos de ateroma es necesaria para la resolución de la inflamación inducida por la corrección de la dislipidemia (113).

También puede haber señales que emanan del tejido adiposo que evitan la salida de macrófagos.

Por ejemplo, Netrin-1, secretada por macrófagos en el ateroma de ratón, actúa de manera autocrina / paracrina para retardar el egreso de macrófagos que expresan el receptor de Netrin-1 Unc5b. Netrin-1 es particularmente interesante porque, a diferencia de otras quimiocinas, bloquea el movimiento de los macrófagos al inhibir la reorganización de la actina, lo que hace que las células sean refractarias a otros estímulos de quimiocinas. Es probable que la expresión de Netrin-1 por los macrófagos del tejido adiposo potencie el fenotipo inflamatorio del tejido adiposo obeso al inhibir el proceso de resolución.

Secuestro de la actividad inmune por un proceso metabólico crónico

La respuesta inmune que produce la inflamación por la obesidad es esencial para reparar, remodelar e incluso renovar los tejidos que se desplazan por acomodar el tejido graso pero esta respuesta luego es contraproducente sobre todo si se mantiene a largo plazo (114,115), porque podría estar reteniendo los recursos del sistema inmune para controlar otros patógenos.

Esto tiene respaldo, por diversos estudios que demuestran que la obesidad está asociada con cambios en muchos tipos de células inmunitarias en múltiples sitios de función metabólica crítica. Así en la diabetes mellitus tipo 2 se ve un incremento en el número de macrófagos asociados a los islotes que afectan las células beta (116), las células Natural Killer T se agotan en los hígados de ratones obesos inducidos por la dieta, que promueve la producción hepática de citoquinas inflamatorias y la inflamación del hígado (Li et al., 2005).

Asimismo, la obesidad se asocia con respuestas inmunitarias reducida de las células T (117), y los pacientes con obesidad mórbida tienen una actividad

bactericida anormal de granulocitos polimorfo nucleares que solo mejora después de la remoción del tejido graso por ejemplo por cirugía (118). Asimismo, hay alteraciones en las señales circulantes de nutrientes y metabolitos en el entorno de la obesidad, con la polarización de los macrófagos influenciada por las vías de detección de nutrientes: AMPK y mTORc1, figura 2.

Figura 2. Células de respuesta inmune innata en el tejido adiposo.

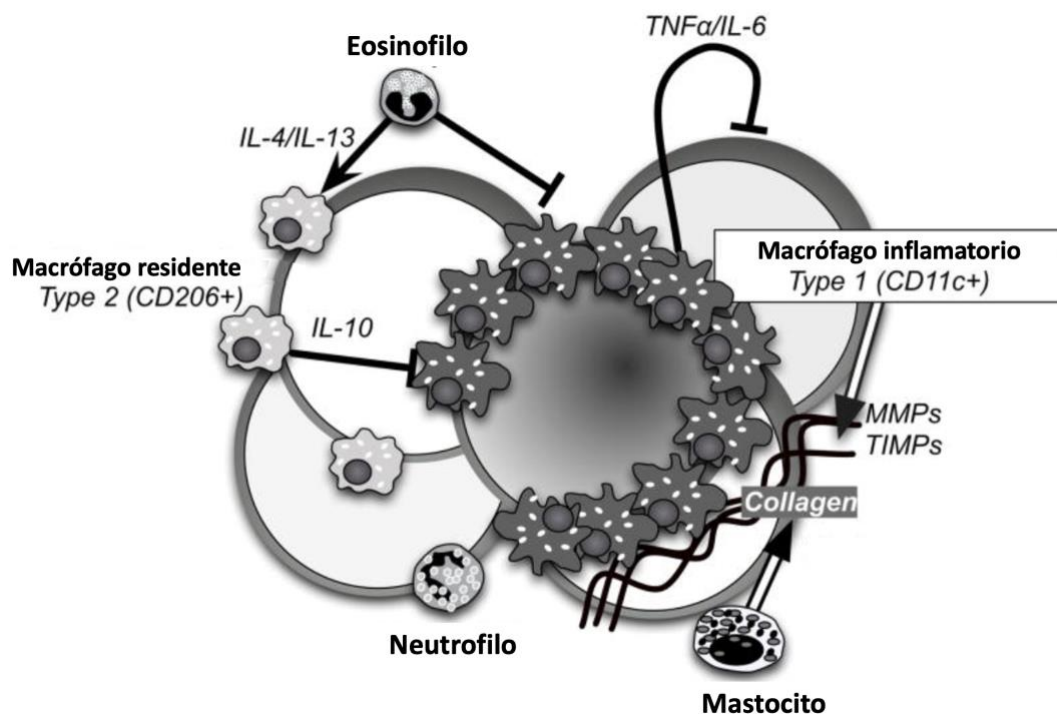


Figura adaptada de Lumeng y colaboradores (119), se muestra los leucocitos involucrados en la inflamación del tejido adiposo en la obesidad. Los macrófagos residentes (Tipo 2) presentes en estados magros se retienen y manifiestan un estado de activación alternativo bajo la influencia de eosinófilos. Los macrófagos inflamatorios reclutados (Tipo 1) forman estructuras en forma de corona (CLS) alrededor de los adipocitos muertos y moribundos y secretan citocinas inflamatorias que pueden inducir resistencia a la insulina en los adipocitos vecinos. Los mastocitos se encuentran asociados con el CLS en regiones con alta deposición de colágeno. Los neutrófilos contribuyen a la respuesta inmune temprana a la obesidad. La amplificación de los eosinófilos puede atenuar las señales proinflamatorias.

Diversos estudios en humanos y animales demuestran que hay un vínculo entre el deficiente soporte nutricional y la adquisición infecciones (120), porque

hay efecto en los mecanismos antibacteriales que son dependientes de micronutrientes (121,122).

Las deficiencias nutricionales en el sistema metabólico conducen a fallas en el sistema inmune; por ejemplo, se ha evidenciado que la deficiencia de la vitamina A predice el riesgo de algunas infecciones (123), de la misma manera, la vitamina D (124–128) y la vitamina E (129) juegan el mismo rol, sus deficiencias conducen a fallas de respuesta del sistema inmune.

Diversos estudios han documentado la deficiencia nutricional en personas con tuberculosis (130–132), recientemente se ha reportado la asociación del déficit nutricional con la adquisición de la tuberculosis activa (133–137), sugiriendo que el sistema inmune no puede controlar la infección previa de tuberculosis.

También ahora se reconoce, que la diabetes tipo 2 afecta las concentraciones efectivas de los fármacos antituberculosos (138), el área bajo la curva de la rifampicina es menor en los pacientes con TB y diabetes mellitus que en los pacientes solo con tuberculosis (139).

Asimismo, las concentraciones sanguíneas de isoniazida y rifampicina son más bajas en pacientes con TB y diabetes mellitus que en pacientes solo con tuberculosis (140). Hay un efecto de la diabetes mellitus sobre la constante de velocidad de absorción y el volumen de distribución de la rifampicina, la constante de velocidad de absorción de rifampicina en pacientes con TB y diabetes mellitus es mayor que en pacientes solo con tuberculosis, debido a esto se busca ajustar las dosis de rifampicina en pacientes con TB y diabetes mellitus (141).

El IMC normal produce adecuadas respuestas del sistema inmune. En la reconstitución inmunitaria después del inicio de la terapia antirretroviral de VIH las

mejor respuesta se alcanza con un IMC óptimo entre 25 y 30 kg / m², y las peores respuestas con un índice de masa corporal elevado o más bajo (142). Lo mismo es para el caso de la respuesta inmune en la tuberculosis, se conoce que hay una relación logarítmica lineal consistente inversa entre el IMC bajo y el riesgo de enfermedad tuberculosa, es decir la incidencia de tuberculosis se incrementa tanto como disminuye el IMC (143).

El índice de masa corporal y la circunferencia del brazo superior se relacionan ya que ambos reflejan el estado nutricional. Mientras que el IMC refleja toda la composición corporal, la circunferencia del brazo superior es un indicador de la reserva muscular o masa magra, se sabe que, si la masa de grasa corporal es baja, la pérdida de masa magra aumenta.

Ambos son parte del score de TB que es un predictor de fracaso a tratamiento, consta de 5 síntomas, así como 6 signos entre ellos el IMC <18 / <16 kg / m², y la circunferencia del brazo superior <220 mm / <200 mm.

Un hallazgo bien conocido en la TB es la anorexia, que se debe a la alteración hormonal con supresión del apetito, y durante la inanición, la metabolización de los tejidos con una tasa metabólica baja aumenta, lo que hace que la circunferencia del brazo superior disminuya a una tasa mayor que el IMC (144).

También, se ha visto que el incremento de peso durante el tratamiento de la TB se debe principalmente al incremento de la masa grasa, mientras que la restauración de la proteína corporal se retrasa. Ambos indicadores tienen velocidades diferentes, mientras el IMC disminuye tempranamente, la disminución de la circunferencia del brazo superior es lenta y es un signo de deterioro

progresivo. Sin embargo, en el tratamiento el IMC aumenta rápidamente en comparación con la circunferencia del brazo superior (145).

El IMC que refleja la masa grasa, se correlaciona con las concentraciones séricas de receptores de transferrina y concentraciones de la vitamina D, a mejores niveles de vitamina D entre pacientes con TB sin co-infección por VIH se asocia un mayor aumento en el índice de masa corporal y un bajo riesgo de pobre resultado al tratamiento (133).

En el tratamiento de la TB, el IMC juega un rol importante, en un estudio del 2018, un IMC bajo (bajo 18.5 vs 18.5 y superior) se asoció con pobre resultado al tratamiento (OR 1.53, $p = 0,004$), al igual que la edad (30 años y menos contra 30 años) (OR 1,6, $p = 0,003$) y la coinfección del VIH (OR 2,26, $p < 0,001$). (146).

En otro estudio del 2014, los pacientes con un IMC alto tenían menos probabilidades de tener una recaída [AOR = 0.06 (0.03–0.11)] / fracaso del tratamiento [AOR = < 0.01 (< 0.01 – 0.01)], tenían menos probabilidades de tener hallazgos en los rayos X [AOR para: moderadamente avanzado = 0.71 (0.55–0.91) y muy avanzado = 0.69 (0.49–0.98)]. Al parecer un IMC normal, influye positivamente en la inmunidad y el resultado del tratamiento, que además parece estar asociado negativamente con la aparición de resistencia a los medicamentos (147).

Sabemos que las bajas concentraciones plasmáticas de los medicamentos antituberculosos como isoniacida y rifampicina se asocian con una mayor fracaso terapéutico y recaída, en un estudio del 2019, se observó que el IMC elevado, la edad mayor y el sexo femenino afectan la curva de concentración-tiempo para la isoniacida, en cambio el Cmax y la curva de concentración-tiempo de la rifampicina

son afectados por el sexo masculino, la dosis/peso y la concentración de las enzimas de transporte de la rifampicina (148).

Este hallazgo, corrobora los hallazgos de otro estudio, donde el sexo femenino y la tuberculosis extrapulmonar si bien se asocian con un elevado riesgo de lesión hepática generada por fármacos para la tuberculosis; la edad mayor, y el IMC elevado no aumentaron significativamente los riesgos de lesión hepática inducida por fármacos, al parecer por la disminución de la concentración para la isoniacida (149). El IMC bajo (<18.5) conjuntamente con las enfermedades concomitantes y hábitos personales dañinos (alcoholismo y tabaquismo) están asociados a fracaso (150) y mortalidad en la tuberculosis.

En un estudio del 2017, en pacientes TB-XDR, el $IMC > 18.5$ ($p < 0.05$) y la conversión de esputo/cultivo a los 3 meses ($p < 0.001$) se asociaron a un resultado exitoso del tratamiento, mientras que el hábito tabaquismo ($p < 0.05$) y el alcoholismo ($p < 0.05$) se asociaron con un resultado desfavorable al tratamiento (151).

En otro estudio para evaluar los factores de riesgo asociados a la muerte en los pacientes con TB, en el análisis multivariado se reportó el riesgo relativo ajustado – aRR, se encontró asociados a la edad >45 años (aRR = 1,90 (IC del 95%: 1,29–2,80), infección por VIH (aRR = 4,22 (2,65–6,72)), TB extrapulmonar (aRR = 1,54 (1,04 –2.26)), IMC <18.5 (aRR = 2.71 (1.91–3.85)), uso previo de fluoroquinolonas (aRR = 1.91 (1.31–2.78)), línea de base frotis positivo (aRR = 2.22 (1.60–3.10)), y no conversión de cultivo al tercer mes de tratamiento (aRR = 1.69 (1.19–2.41)) (152).

En pacientes muy graves con infección de tuberculosis, el IMC bajo (<18.5) se correlacionó significativamente con el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva. Se observa que la mortalidad aumentó en pacientes con bajo peso, pero no en pacientes con sobrepeso o con obesidad (153).

Se conoce que los pacientes con TB con un IMC bajo (<18.5), tienen menos riesgo de desarrollar diabetes que aquellos que tienen un $IMC \geq 18.5$. Al parecer al aumentar la ganancia de peso al final del tratamiento de TB, la alta carga bacteriana y la falta de conversión del esputo se correlacionan con un pobre resultado del tratamiento de TB (154,155).

Esto explicaría porque la diabetes en pacientes con TB incrementa el riesgo de falla al tratamiento, muerte y desarrollo de multi drogo resistencia (156).

El IMC bajo está asociado al fracaso al tratamiento de la tuberculosis, se ha encontrado que no solo el IMC bajo (<18.5), si no la diabetes y la TB-MDR se asociaron significativamente con el fracaso del tratamiento, la muerte o la recaída durante el tratamiento.

La edad ≥ 50 (Odds Ratio o OR = 3.11; 95% CI = 1.17-8.26, en comparación con los de 20-34 años) se asociaron al fracaso del tratamiento, muerte o recaída y el $IMC \geq 18.5$ (Hazard Ratio o HR = 0.49; 95% IC = 0,25-0,95) se asoció con la cura al final del estudio. Adicionalmente, tener diabetes y MDR-TB al inicio del estudio sigue estando significativamente asociado con el fracaso del tratamiento, la muerte o la recaída.

Estos resultados pueden sugerir que la edad avanzada y un IMC bajo contribuyen a un riesgo de recaída o muerte después de completar el tratamiento, lo que sugiere que una vez curado el paciente, muchas variables predictivas básicas

tradicionales, como el estado de la radiografía de tórax, el historial de tratamiento de la TB anterior y el estado de la TB-MDR ya no pueden ser tan relevantes para el pronóstico (157).

En pacientes con tuberculosis, la comorbilidad de la diabetes mellitus y el IMC elevado son factores que afectan las concentraciones séricas de la rifampicina. Esto se debe a que la DM afecta la constante de la velocidad de absorción y el volumen de distribución de la rifampicina, mientras el IMC elevado afecta principalmente el aclaramiento de la rifampicina (158,159).

Como el volumen de distribución está correlacionado inversamente con las concentraciones, las concentraciones de rifampicina son bajas en los pacientes con TB y DM, por lo que se sugiere aumentar la dosis de rifampicina en pacientes con IMC elevado (160).

Finalmente, en el caso de TB y VIH, encontramos que la seropositividad al VIH (HR ajustada (AHR) 2,60; IC del 95%: 1,48 a 4,56), IMC (IMC <16) (AHR 0,88 / kg / m²; IC del 95%: 0,81 a 0,96), y TB MDR (AHR 0,50, IC del 95% 0,27 a 0,92) se asocian al fracaso del tratamiento o la muerte (161).

Lo que se conoce, es que los cambios en el peso, masa grasa, e IMC a lo largo del tiempo se asocian con el resultado del tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. En un estudio del 2018, la pérdida de peso se debió principalmente a la pérdida de masa grasa (52.5% en el primer mes y 53.1% en el segundo mes) en lugar de masa magra (47.5% en el primer mes y 46.9% en el segundo mes).

A pesar que un estudio anterior refiere que la reducción de masa magra puede ser un mejor predictor de mortalidad que la pérdida de peso. Al parecer, la

disminución en el agua corporal derivadas de la desnutrición se asocia con el pobre resultado al tratamiento de TB en pacientes VIH (162).

Impacto del incremento de masa corporal en la farmacocinética de las drogas

Las personas obesas tienen mayor masa magra corporal absoluta, así como mayor masa grasa que las personas no obesas de la misma edad, sexo y altura, recordemos que la masa grasa y la masa magra indican, la cantidad de grasa y nuestro cuerpo: órganos internos, músculos y huesos, respectivamente.

Para medir estos cambios, se han utilizado metodologías tanto directas como indirectas para evaluar la composición corporal. Las medidas directas comúnmente utilizadas incluyen pesaje bajo el agua, medición de pliegues cutáneos, análisis de impedancia bioeléctrica y absorciometría de rayos X de energía dual (163).

Desafortunadamente, estos métodos no están fácilmente disponibles. Como resultado, se han desarrollado una serie de medidas indirectas para evaluar la composición corporal. Las medidas indirectas se basan en atributos del paciente como la altura, el peso corporal y el sexo.

Estas métricas de tamaño a menudo se utilizan clínicamente e incluyen el IMC, el área de superficie corporal, el peso corporal ideal, el porcentaje de peso corporal ideal, el peso corporal ajustado, el peso corporal magro y el peso normal previsto (164).

La adaptación de las dosis de los medicamentos a los pacientes obesos es motivo de preocupación, en particular para los medicamentos con un índice terapéutico estrecho (165) y con reconocido efecto bactericida (166). Los principales factores que afectan la distribución tisular de los fármacos son la

composición corporal, el flujo sanguíneo regional y la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas y / o los componentes tisulares (167).

Es fundamental comprender cómo cambia el volumen de distribución de un fármaco en los obesos, ya que este parámetro determina la selección de la dosis de carga. Como sabemos, el volumen de distribución de un fármaco depende de sus propiedades fisicoquímicas, el grado de unión a proteínas plasmáticas y el flujo sanguíneo tisular.

La obesidad al parecer no tiene impacto en la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas; sin embargo, en sujetos obesos se ha observado una reducción del flujo sanguíneo tisular y alteraciones en la estructura y función hepática, renal, cardíacas, que influyen en el aclaramiento del fármaco, controlado por una adecuada fisiología hepática y renal, y es el principal determinante a considerar al diseñar un régimen de dosis de mantenimiento (168).

En los obesos, se ha observado que a medida que el porcentaje de grasa por kilogramo de peso corporal aumenta, las isoformas del citocromo P450 están disminuidas (169). Resultando una concentración sérica reducida de fármacos lipofílicos, metabolizados por estas enzimas, que termina en concentraciones plasmáticas bajas de fármacos con estrecho margen terapéutico.

Como es el caso de la rifampicina que paradójicamente es la columna vertebral de la quimioterapia anti tuberculosis moderna en virtud de ser activa contra *M. tuberculosis* en la fase de crecimiento exponencial, así como por poseer actividad contra bacilos persistentes no replicantes, pero una de sus principales limitaciones es su corta vida media ($t_{1/2}$), que permite ciclos de *M. tuberculosis* rebrote y aparición de resistencia (170).

Impacto fisiológico en los citocromos y aclaramiento del fármaco

Se conoce que hay cambios fisiológicos en los pacientes obesos, ellos tienen un mayor porcentaje de grasa y menos agua por kilogramo de peso corporal total, así su volumen sanguíneo está aumentado, resultando en un incremento del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático (171).

Estos cambios fisiológicos provocan alteración de la biotransformación del fármaco, así los citocromos P450 que son las principales enzimas que permiten la biotransformación oxidativa de la mayoría de los fármacos tienen una disminución de sus actividades (solo excepto para las enzimas CYP2C y CYP2E1) (172).

Así la influencia de la obesidad en el metabolismo y la eliminación de los fármacos depende de la vía metabólica o de eliminación específica. El aclaramiento de los sustratos del citocromo P450 es menor en pacientes obesos en comparación con pacientes no obesos (173).

Por el contrario, el aclaramiento de los fármacos metabolizados principalmente por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa, vía filtración glomerular, xantina oxidasa, N-acetiltransferasa o el CYP2E1 parece ser mayor en pacientes obesos que en pacientes no obesos (174).

Los estudios farmacocinéticos en pacientes obesos muestran que las moléculas con lipofilia débil o moderada se distribuyen principalmente en tejidos magros y su dosis debe basarse en el peso corporal ideal.

Sin embargo, algunos de estos medicamentos (por ejemplo, antibacterianos) se distribuyen parcialmente en los tejidos adiposos y su dosis se basa en el peso corporal ideal más un porcentaje del exceso de peso corporal del paciente. Así, la

distribución de un fármaco lipofílicos entre el tejido graso y el magro influye en su farmacocinética, esta observación tiene relación con la observación de concentraciones séricas reducidas de los fármacos lipofílicos, metabolizados por las enzimas CYP en pacientes obesos (175).

Todavía hay limitado conocimiento de la influencia de la obesidad en la farmacocinética de los fármacos. Solo conocemos que los medicamentos con un índice terapéutico estrecho deben ajustarse con la ayuda de las concentraciones plasmáticas del medicamento (176).

Diferentes estudios ha demostrado bajas concentraciones de fármacos en pacientes obesos, se sugiere que ellos muestran un aclaramiento más alto o un mayor volumen de distribución, lo que resulta en concentraciones plasmáticas más bajas de fármacos como las equinocandinas y los azoles (177), en fármacos para la depresión como la doxepina y venlafaxina, en donde tienen que ajustar la dosis para lograr concentraciones séricas similares a las de los pacientes de peso normal y evitar la depresión resistente al tratamiento (178).

Esto es muy importante en fármacos con estrecho margen terapéutico como la rifampicina, (170) un antibiótico semisintético derivado de la rifamicina, bastante soluble en cloroformo, acetato de etilo y metanol (179), donde su actividad bactericida impide la actividad ARN polimerasa dependiente de ADN en organismos susceptibles a *Mycobacterium tuberculosis*.

La rifampicina desde su introducción en 1957 junto con pirazinamida permitió que el tiempo de tratamiento se redujera de 18 a 6 meses, con un riesgo de recaída de <5% (180); sin embargo, su vida media corta sérica ($t_{1/2}$) de 3 horas

solo permite períodos cortos de muerte microbiana seguida de rebrote entre dosis (166,181).

Es decir su principal característica que es el tiempo que está por encima de una cierta concentración umbral, que es el índice más importante asociado con la muerte del *Mycobacterium tuberculosis* y la prevención de resistencia, es corto, porque se ha encontrado que el área bajo la curva concentración-tiempo del fármaco, ósea las concentraciones predicen los resultados clínicos en los pacientes con tuberculosis (182).

Por lo tanto, uno de los objetivos estratégicos de la investigación y de la Organización Mundial de la Salud (183), es desarrollar congéneres de rifampicina con $(t_{1/2})$ largos, como la rifapentina, que haría que la dosis intermitente más eficaz (184,185).

Los dos estudios buscan explorar, si el secuestro del sistema inmune por el estado pro-inflamatorio crónico de bajo nivel o la pobre disponibilidad de las drogas anti tuberculosas por el incremento de la masa corporal, generados por el sobrepeso/obesidad están asociados con la aparición de alguna resistencia a los fármacos anti tuberculosos de primera línea o también a pobres resultados al tratamiento de la TB caracterizado por la no conversión del cultivo en medio sólido a los 2 meses de iniciado el tratamiento o muerte.

En el primer estudio vamos a explorar y describir el efecto mediador del sobrepeso/obesidad en la aparición de resistencia a fármacos anti tuberculosos de primera línea en pacientes antes tratados por tuberculosis que son diagnosticados nuevamente de tuberculosis. Este estudio es de importancia porque queremos ver si el sobrepeso/obesidad afecta de forma diferente la interacción entre el

antecedente de haber sido tratado por tuberculosis y la resistencia a fármacos anti tuberculosos de primera línea.

La significancia de este estudio radica en comprobar la modificación del efecto del sobrepeso/obesidad entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis y desarrollar resistencia a fármacos anti tuberculosos de primera línea, para proponer nuevos diseños de investigación que permitan según los resultados agregar programas de control nutricional para revertir el sobrepeso/obesidad.

En el segundo estudio buscamos a explorar y describir la asociación del sobrepeso/obesidad y el riesgo de pobre resultado al tratamiento anti tuberculoso en pacientes sin antecedente de haber sido tratados por tuberculosis. La importancia de este estudio es porque queremos comprobar si alguna de las dos vías o las dos en su conjunto secuestran al sistema inmune en el control de la enfermedad de tuberculosis y disminuyen las concentraciones de las drogas de primera línea, incrementando el riesgo de la no negativización del cultivo en medio solido a los dos meses o el riesgo de muerte en los pacientes con sobrepeso/obesidad.

La significativo de este estudio está en comprobar si el sobrepeso/obesidad modifica el curso de una enfermedad por lo anteriormente descrito, para también proponer nuevos diseños de investigación entre sobrepeso/obesidad y falla al tratamiento que permitan según los resultados agregar al programa de tratamiento de tuberculosis, programas de nutrición destinados a mejorar el sobrepeso y la obesidad.

Finalmente, una contribución general con los dos estudios, es explorar si el incremento sostenido de la incidencia de tuberculosis multidrogo resistente en el Perú está asociada al incremento sostenido del sobrepeso/obesidad, con el fin de incrementar la investigación sobre tuberculosis y sobrepeso/obesidad.

II HIPÓTESIS GENERAL

Hipótesis 1:

Hipótesis primaria del estudio 1.

La resistencia a los fármacos antituberculosos es más probable en pacientes con sobrepeso/obesidad que en pacientes con peso normal o bajo peso.

Hipótesis 2:

Hipótesis primaria del estudio 2.

El sobrepeso en pacientes nuevos con tuberculosis está asociado a pobres resultados al tratamiento de la tuberculosis.

III ASOCIACIÓN DEL ANTECEDENTE DE TUBERCULOSIS Y LA RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES CON SOBREPESO/OBESIDAD

III.1 Justificación

La tuberculosis en el 2020 afecta a 8.9-11.0 millones de personas y es causa de muerte de 1.1-1.3 millones de personas (186). La tuberculosis multidrogo resistente es definida como una enfermedad causada por la cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniacida y rifampicina, dos antibióticos de primera línea, para el tratamiento y prevención de la TB (181,187).

El Perú es uno de los 30 países del mundo con mayor incidencia de tuberculosis multidrogo resistente en el mundo, con una estimación de incidencia de 9.6 por 100,000 habitantes (188) y es uno de los primeros en las Américas en incidencia de multidrogo resistente con cerca de 1,205 casos incidentes anuales (189).

La incidencia de multidrogo resistente es inusualmente alta en el Perú desde hace más de una década (190) y no se sabe que factores podrían estar involucrados especialmente que el Perú tenga 1.5 veces más casos de tuberculosis multidrogo resistente (191) respecto a otros países de las Américas (192–194).

La tuberculosis multidrogo resistente sigue siendo un grave problema de salud pública mundial. Se reporta que el 3.5% de los casos nuevos y el 18% de los casos previamente tratados presentan tuberculosis multidrogo resistente. Se asocia con una alta morbilidad cerca de 558,000 nuevos casos y mortalidad con un estimado de 230,000 muertes reportadas a nivel mundial por tuberculosis resistente a la rifampicina en el 2017 (195).

Desde la perspectiva de la economía de la salud, la tuberculosis multidrogo resistente es una pesada carga para los sistemas de atención de la salud con costos de tratamiento 20 veces más altos que el costo correspondiente de la tuberculosis susceptible a medicamentos (196).

Se conoce ampliamente que ningún medicamento anti-TB puede prevenir la resistencia a si mismo (197), definiendo la aparición de la farmacoresistencia como la capacidad de un fármaco para prevenir la selección de mutantes resistentes al fármaco complementario (181).

Por lo tanto los programas de control de la tuberculosis han adoptado la estrategia de terapia con múltiples fármacos, la primera estrategia se usó hace 50 años (198), el razonamiento radica en que la probabilidad de aparición de mutantes cromosómicos resistentes a dos o más fármacos diferentes es muy reducida (197).

Pero ahora sabemos, que la aparición de la farmacoresistencia suele ser multifactorial y puede incluir también inducción o presencia de bombas de salida, mala absorción de drogas de primera línea, bajas concentraciones en algunos pacientes e incluso antagonismo farmacológico de los fármacos componentes de la terapia combinada (199,200).

Las bases moleculares de la resistencia a los fármacos antituberculosos es reportado en múltiples estudios. Estos explican que la resistencia reside en la aparición de mutaciones espontáneas en el interior del genoma de forma independiente de la exposición al tratamiento y generalmente codifican monoresistencia – resistencia a un solo fármaco. No se ha reportado resistencia cruzada, ni se han descrito plásmidos codificantes de resistencia a diferencia de

otras bacterias. Algunos estudios reportan la acumulación de mutaciones en diferentes loci de genes que definen los fenotipos de resistencia (201).

El control de la tuberculosis multidrogo resistente es complejo, la OMS ha recomendado el uso de al menos cinco fármacos anti-TB de segunda línea, costosos para los países con mayor carga de tuberculosis multidrogo resistente y altamente tóxicos, durante un máximo de 2 años (202); sin embargo, solo la mitad de los tratados tiene un resultado favorable, resultando en altas tasas de mortalidad en los pacientes con tuberculosis multidrogo resistente (203).

Los factores hasta ahora conocidos para el incremento de riesgo para desarrollar multidrogo resistente son el familiar contacto con diagnóstico de multidrogo resistente (204,205); la co-infección con la infección del VIH (206–210), está reportado que fumar tabaco de forma intensa también está asociado a resistencia a fármacos antituberculosos (211,212), el antecedente de prisión está también reconocido como factor de riesgo para resistencia a fármacos antituberculosos (213).

Finalmente recientemente hay discusión si el sexo masculino está asociado a la resistencia a fármacos antituberculosos, esto probablemente estaría explicado, por el desigual acceso al sistema de salud en áreas de pobreza entre hombres y mujeres donde las mujeres tienen difícil acceso a los servicios de TB (214).

La co-infección tiene un rango de 4% (215) a 25% en nuevos pacientes y 44% en pacientes previamente diagnosticados con VIH (216) donde la falta de tratamiento anti-retroviral incrementa 7.7 veces el riesgo de desarrollar tuberculosis multidrogo resistente (217); la presencia de DM tipo 2 (218,219) también aumenta el riesgo de multidrogo resistente en un rango de 2.1 a 3.9 veces (206,220,221);

finalmente los factores socioeconómicos, como la pobreza, también incrementan el riesgo de tuberculosis multidrogo resistente (222,223).

A pesar que la tasa de tuberculosis multidrogo resistente es más alta en los casos de retratamiento que en los casos nuevos de tuberculosis (50% versus 20%) o (75% versus 50%) (224), la mayoría de los casos de tuberculosis actuales no son retratamiento, así, la mayoría de los casos con tuberculosis multidrogo resistente se presenta en pacientes nuevos (225).

La actual epidemia de la tuberculosis multidrogo resistente parece revelar un aumento de riesgo de tener tuberculosis multidrogo resistente en personas sin tuberculosis luego de haber sido tratado de tuberculosis, a pesar que la investigación se enfoca a centrarse en el estatus de la tuberculosis multidrogo resistente incidente en los casos de tuberculosis, en lugar de explorar el estatus de la tuberculosis multidrogo resistente incidente entre las personas que completan su tratamiento de tuberculosis (226).

Pradipta y colaboradores, en su meta-análisis confirman hallazgos previos que el antecedente de haber tenido la enfermedad (227–230) y el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis (231–234) son los factores de riesgo más influyentes para desarrollar tuberculosis multidrogo resistente.

Estudios previos han demostrado asociación significativa entre los antecedentes de tratamiento de la TB y la aparición de tuberculosis multidrogo resistente. Estos hallazgos indican que los pacientes que habían sido tratados para tuberculosis tenían más probabilidades de ser resistentes a los medicamentos antituberculosos que los que nunca recibieron ningún tratamiento (235–237).

Posiblemente, estos pacientes adquirieron tuberculosis multidrogo resistente debido a un cumplimiento deficiente, falta de supervisión durante el tratamiento, régimen farmacológico inadecuado, suministro de medicamentos inadecuado o irregular y medidas deficientes de control de infecciones en los entornos de tratamiento (238).

Incremento de la masa corporal

En la evaluación de Pradipta et al, al evaluar los factores de estilo y medio ambiente, evaluaron el IMC bajo, pero no se encontró como factor de riesgo para tuberculosis multi drogo resistente (OR: 0.86 95%IC:0.17–4.27) (239,240).

En otro estudio, el índice de masa corporal menor a 16 estuvo asociado a la no conversión del cultivo de esputo dentro de 4 meses de tratamiento en pacientes tuberculosis multidrogo resistente (241); para el caso del IMC menor a 18 (242), este es factor de riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogo resistente (243) comparados con quienes tienen IMC mayor o igual a 18 en pacientes con tuberculosis sensible.

También índice de masa corporal menor de 18 es un factor de riesgo para pobres resultados en el tratamiento de pacientes tuberculosis multidrogo resistente (223), sobre todo para no lograr la conversión del cultivo de esputo dentro de 3 meses de tratamiento (244); y una revisión reporta que el IMC tiene una relación lineal inversa con la incidencia, a menos IMC más incidencia de tuberculosis (143) por lo que se recomienda ajustar las dosis de los fármacos según el nivel del IMC para el manejo de la tuberculosis sensible (245).

Sin embargo, no se ha explorado, si el incremento del peso está asociado con la resistencia adquirida a fármacos. Porque, según lo explicado previamente, el incremento del volumen corporal causado por sobrepeso/esos producen bajas concentraciones de las drogas de primera línea, produciendo baja tasa de concentración mínima inhibitoria y baja concentración mínima bactericida (182,246) resultando en la aparición de resistencia adquirida para las drogas del tratamiento para la tuberculosis.

Así en este estudio vamos a explorar el efecto de modificación del sobrepeso/obesidad en la asociación entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis y tener alguna resistencia adquirida a los fármacos, debido al incremento del volumen corporal de una persona que conlleva a una variación farmacocinética causando concentraciones sub-óptimas del fármaco o por la generación del estado proinflamatorio crónico de bajo nivel generando secuestro del sistema inmune.

La significancia de este estudio radica en comprobar la modificación del efecto del sobrepeso/obesidad entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis y desarrollar resistencia a fármacos anti tuberculosos de primera línea, para proponer nuevos diseños de investigación que permitan según los resultados agregar control nutricional, control del peso del paciente para revertir el sobrepeso/obesidad.

III.2 Pregunta de Investigación Principal de la investigación 1:

¿Existe asociación entre el antecedente de tuberculosis y la resistencia adquirida a drogas del tratamiento para la tuberculosis en pacientes con sobrepeso/obesidad, en la ciudad de Lima, Perú?

III.3 Hipótesis de la investigación 1:

Hipótesis primaria del estudio 1.

La resistencia a los fármacos antituberculosos es más probable en pacientes con sobrepeso/obesidad que en pacientes con peso normal o bajo peso.

Hipótesis secundarias del estudio 1.

1. Debido al sobrepeso/obesidad en los pacientes que han sido antes tratados por tuberculosis y que son nuevamente diagnosticados de tuberculosis, no se controla la tuberculosis por el secuestro del sistema inmune, permitiendo la presentación de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea.
2. Las bajas concentraciones de los fármacos antituberculosos de primera línea debido al sobrepeso/obesidad no permite controlar la tuberculosis por eso observamos resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en pacientes con sobrepeso/obesidad que nuevamente son diagnosticados de tuberculosis y tienen antecedente de haber sido tratados por tuberculosis.

Hipótesis exploratorias del estudio 1.

1. La obesidad (IMC igual o mayor a 30) modifica la asociación entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis con la resistencia a rifampicina.
2. La obesidad (IMC igual o mayor a 30) modifica la asociación entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis con la resistencia a isoniazida y rifampicina, conocida como tuberculosis multi drogo resistente.

III.4 Materiales y Métodos

Este es un estudio secundario que toma datos del estudio primario denominado Epidemiología de la Tuberculosis multidrogo resistente en el Perú (EPI), financiado por el NIH de los Estados Unidos con número de protocolo de DMID: 07-0002 y mecanismo de financiamiento U01AI057786 y U19AI076217, desarrollado por la organización no gubernamental, Socios En Salud sucursal Perú (SES); por lo tanto dentro de toda la metodología se va a explicar tanto el diseño del estudio EPI, como el diseño del estudio secundario de tesis.

III.4.1 Diseño

1) Diseño del estudio primario, estudio madre EPI:

Los objetivos primarios del estudio madre fueron

- Medir la transmisibilidad de tuberculosis drogo-resistente en comparación con tuberculosis drogo-sensible para estimar el riesgo relativo de infección en contactos domiciliarios expuestos a casos índices con TB drogo-resistente y con TB drogo-sensible, respectivamente. Esto refiere a aquellos contactos domiciliarios quienes tienen una prueba negativa de tuberculina al inicio del seguimiento.
- Identificar los factores ambientales y de huésped asociados con desarrollar la enfermedad TB MDR/XDR después de la exposición a un caso índice.

Los objetivos secundarios del estudio madre fueron

- Evaluar el impacto en esta asociación de variables “confusoras” socio-demográficas y clínicas y también variables “modificadores de riesgo” incluyendo edad, sexo, co-morbilidades, infección VIH, y vacunación BCG.
- Medir las asociaciones entre mutaciones de resistencia específicas y fenotipos incluyendo (i) perfil de resistencia, (ii) presentación clínica, y (iii) transmisibilidad.
- Medir la tasa verdadera de recaída versus la tasa de re-infección en pacientes con cepas drogo-resistentes y drogo-sensibles utilizando métodos de la epidemiología molecular.
- Identificar grupos de cepas específicas y/o polimorfismos genéticos que confieren drogo-resistencia que se sobre-representan entre los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* altamente drogo-resistentes.
- Desarrollar un archivo de cepas de *M. tuberculosis* con fenotipos clínicos y epidemiológicos bien descritos, incluyendo perfiles de drogo-resistencia para análisis en estudios futuros. Desarrollar una base de datos detallada que represente tendencias temporales de la TB drogo-resistente y la TB drogo-sensible en la cohorte del estudio para establecer parámetros de modelos de transmisión y de predicciones individuales

Los resultados (outcomes) primarios del estudio madre fueron:

- El riesgo relativo de la infección con TB (por la prueba de tuberculina) en los contactos intradomiciliarios de casos índices TB drogoresistente, comparado a los contactos domiciliarios de

casos índices TB drogosensible. Un resultado positivo a la prueba de la tuberculina se considerará aquel donde la induración es igual o mayor a 10 mm.

- El riesgo de la enfermedad TB MDR/XDR activa en los mismos dos grupos, y factores ambientales y microbianos/genéticos asociados con la enfermedad en desarrollo. La enfermedad activa se define como la presencia de bacilos verificada por un resultado positivo de baciloscopía o el crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivo.

Los resultados (outcomes) secundarios del estudio madre fueron:

- El riesgo relativo de mutaciones específicas de resistencia en el caso índice entre grupos de (1) contactos domiciliarios que enferman con TB con la misma cepa *M. tuberculosis* (pareada por “fingerprint”) del caso índice, comparado a aquellos contactos domiciliarios que no enferman con TB; y (2) casos índices cuyos contactos domiciliarios hacen o no hacen una conversión de su prueba tuberculina de negativo a positivo.
- El riesgo relativo de recaída y de re-infección entre pacientes con cepas de TB drogo-resistente comparado a pacientes con cepas de TB drogo-sensible.
- Identificar grupos de cepas específicas y/o polimorfismos genéticos que confieren drogo-resistencia que se representan en

exceso entre los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* altamente drogo-resistentes.

- Factores de riesgo microbianos y de huésped para cepas agrupadas versus no agrupadas.

El estudio madre EPI fue un estudio prospectivo de cohorte y un estudio casos y controles anidado, con un periodo de enrolamiento de 36 meses consecutivos. Se enrolaron dos tipos de participantes: (1) pacientes que por el diagnóstico rutinario reciben un diagnóstico de TB activa (casos índices), y (2) las personas que viven en los domicilios de estos pacientes (contactos domiciliarios).

Las personas con síntomas de TB activa que típicamente acuden a las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPRESS) del Ministerio de Salud. El diagnóstico y tratamiento de TB son gratuitos en todos los IPRESS donde se llevó a cabo este estudio.

Conociendo que de todas las personas con síntomas que acuden a los establecimientos para que se les haga la prueba de TB, aproximadamente el 2% tienen un resultado de baciloscopía positiva en la muestra de esputo, indicando la presencia de una TB activa. Este es uno de los grupos al que se les invitó a participar.

Específicamente, se obtuvo el consentimiento informado de posibles participantes de 18 años o mayor. Para posibles casos índices de 16 o 17 años, se obtuvo el consentimiento informado de un padre o apoderado, y también se obtuvo el asentimiento informado del menor de edad que es

el potencial participante. Independientemente de este estudio, las personas con TB iniciaron un esquema de tratamiento para TB en el establecimiento de salud.

Un miembro del equipo del estudio visitó el domicilio del posible caso índice (con baciloscopía positiva) e invitó a todos aquellos que viven en ese domicilio a que participen en el estudio. Si el posible caso índice tuvo un resultado de baciloscopia negativa se esperó el resultado positivo del cultivo para definir su enrolamiento, junto al de sus contactos.

En los contactos domiciliarios, se realizó el consentimiento informado de las personas de 18 años o mayor. Para aquellos menores de 18 años, se obtuvo el consentimiento informado de un padre o apoderado. Para aquellos que tienen entre 8-17 años, también se obtuvo el asentimiento informado del menor de edad que es el participante elegible. Aquellos miembros de los domicilios que aceptaron participar formaron parte de la cohorte expuesta de este estudio. Se hizo un seguimiento de 12 meses a los miembros de esta cohorte para evaluar si ocurrió una nueva infección.

En el estudio EPI, se buscó enrolar casos índices de establecimientos de salud de alta carga de tuberculosis y TB-MDR, en tanto que sólo se recopiló datos básicos (demográficos y de laboratorio) de los casos de tuberculosis diagnosticados en el resto de IPRESS.

La máxima duración de participación del participante en el estudio madre fue de 48 meses con una duración de enrolamiento de 36 meses, todo esto sucedió entre los años 2007 y 2014. La duración de la

participación de los casos índices fue mínimo 30 meses y máximo de 48 meses; mientras que en los contactos domiciliarios la duración de la participación máxima fue de 12 meses. Dado que, en el Perú, las pruebas diagnósticas y el tratamiento para la TB son gratuitos, el estudio EPI realizó algunas modificaciones a los procedimientos descritos en el anexo 4.1 para diferencias de los que se siguen rutinariamente en los IPRESS del Ministerio de Salud.

2) Diseño del estudio de la investigación 1:

Dado que el objetivo principal de la investigación número 1, es determinar si existe asociación entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis y la resistencia a fármacos antituberculosos, y además explorar si esta asociación se modifica por el sobrepeso/obesidad (IMC mayor a 25 kg / m²).

El diseño de la investigación número 1 es análisis de bases secundaria, observacional, descriptivo, de datos transversales recogidos en la visita de enrolamiento.

III.4.2 Población y Diseño muestral

III.4.2.1 Población

1) Población del estudio primario EPI:

La población del estudio incluyó a pacientes con tuberculosis diagnosticados por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de TB del MINSA y que vivían en alguno de los distritos de Lima seleccionados por el estudio, y los miembros de los domicilios de esos pacientes con tuberculosis.

Los participantes del estudio fueron dos grupos: (Grupo A) casos índices y (Grupo B) aquellas personas que viven en los domicilios del caso índice de tuberculosis (contactos domiciliarios). Cuando se establece que el caso índice tiene tuberculosis activa, se les invitó a esa persona y a los miembros de su domicilio a participar.

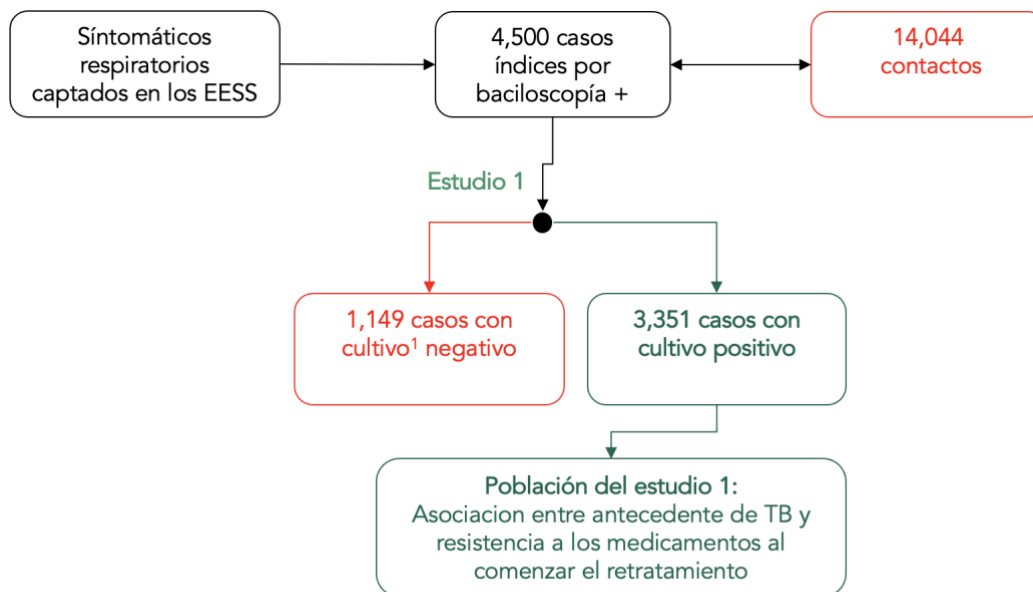
Los participantes del estudio EPI fueron contactados en los centros y puestos de salud de los distritos de Lima Norte, Lima Centro y Lima Este; desde el 2007 al 2014, ellos fueron captados de estos establecimientos de salud pertenecientes las Direcciones de Salud correspondientes.

2) Población de la investigación 1:

Los participantes de la investigación 1 son todos los pacientes del estudio EPI con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

En este análisis secundario la investigación número 1, no se incluyó los datos de los contactos intra domiciliarios, solo de los casos índices con tratamiento previo de tuberculosis.

Figura 3. Diagrama de flujo del estudio principal y el estudio 1



No analizado en rojo, ¹Cultivo a *Mycobacterium tuberculosis*

III.4.2.1.1 Criterios de inclusión

1) Criterios de inclusión del estudio EPI:

- a. Casos índices:
 - i. Participante con muestra de esputo con bacilos ácido-alcohol resistente por la tinción de Ziehl-Neelsen
 - ii. 16 a más años
 - iii. Residir en uno de los distritos del estudio
 - iv. Consentimiento informado personal o del padre o apoderado
 - v. Antecedente de tratamiento de tuberculosis

b. Contactos domiciliarios:

- i. Residir en el domicilio del caso índice
- ii. Consentimiento informado personal o del padre o apoderado, para el caso de menores de edad (16 a 18 años).

2) Criterios de inclusión de la investigación 1:

a. Casos índices:

- i. Participante con muestra de esputo con bacilos ácido-alcohol resistente por la tinción de Ziehl-Neelsen
- ii. 16 a más años
- iii. Residir en uno de los distritos del estudio
- iv. Consentimiento informado personal o del padre o apoderado

b. Contactos domiciliarios:

No se va a usar datos de contactos domiciliarios.

III.4.2.1.2 Criterios de exclusión

1) Criterios de exclusión del estudio EPI:

a. Casos índices y contactos domiciliarios:

- i. Ausencia del consentimiento informado por escrito en los pacientes seleccionados por los criterios de inclusión.
- ii. Casos índices y sus contactos seleccionados por los criterios de inclusión en que no sea posible el aislamiento del *M. tuberculosis* en la muestra del enrolamiento.

2) Criterios de exclusión de la investigación 1:

a. Casos índices:

- i. Participante incluido con muestra de esputo con bacilos ácido-alcohol resistente por la tinción de Ziehl-Neelsen en él que no se pudo aislar el *M. tuberculosis* en el cultivo realizado en el laboratorio del estudio.

III.4.3 Muestreo

III.4.3.1 Tipo de muestreo

Las personas con síntomas de tuberculosis activa típicamente acuden a los IPRESS del MINSA. De acuerdo con la norma nacional, el diagnóstico y tratamiento de tuberculosis no tienen costo en todos los establecimientos de salud donde se llevó a cabo este estudio (247).

El tamaño de muestra para el estudio EPI fue estimado utilizando datos publicados por la ESN-PCT. Previo al inicio del estudio EPI, los 124 centros de salud donde se realizó el estudio identificaron 2,711 pacientes con TB pulmonar con baciloscopia positiva.

Se consideró la existencia de 20% de casos nuevos con cepas resistentes a uno o más fármacos, de los cuales aproximadamente 10% fueron cepas de tuberculosis multidrogo resistente. Asimismo, basados en otros trabajos anteriores (248).

Además, se consideraron un rango de supuestos para parámetros claves para la estimación del tamaño de muestra:

- Número de casos estimados de TB MDR en casos nuevos de TB = 0.10
- Número promedio de contactos en cada domicilio = 5

- Incidencia estimada de tuberculosis en contactos domiciliarios =
0.05 por 100,000 personas

Con un poder del 80% se estimó un tamaño de muestra de 4,000 casos índices, para detectar una diferencia del 25% entre las tasas de infección, con un alfa de 0.05 para las pruebas de hipótesis de una cola.

III.4.4 Procedimientos del estudio

III.4.4.1 Preparación

Previo al inicio de las actividades, se realizaron diversos entrenamientos entre pares (de un mismo grupo) o en forma general.

En cada entrenamiento, se realizaron los pilotos de cuestionarios, procesos, y procedimientos del estudio, a lo largo de 3-6 meses previos al inicio del estudio.

Durante el proceso regulatorio y de autorizaciones, se realizó la carga de todos los cuestionarios del estudio EPI en el sistema de información OpenMRS (open-source electronic medical record platform) (249), y la compra de los insumos de laboratorio y farmacia.

III.4.4.2 Tamizaje y enrolamiento

1) Tamizaje:

En la visita rutinaria al establecimiento de salud se evaluó si el participante cumplía con los criterios; de ser así, se le realizó el consentimiento informado y la obtención de una muestra de esputo. Si el participante tenía una baciloscopia positiva, el enrolamiento del caso índice al estudio se realizó de forma inmediata. Si el participante tenía una baciloscopia negativa, el enrolamiento del caso índice al estudio dependió del resultado del cultivo.

2) Enrolamiento:

El tiempo potencial máximo para completar el enrolamiento fue de 90 días, iniciándose en el establecimiento de salud. Durante el enrolamiento un miembro del equipo del estudio obtiene el consentimiento informado de los participantes, completa el cuestionario, y recoge las muestras de esputo y sangre. Adicionalmente, se realiza el descarte de VIH y la toma de la radiografía de tórax. Cada caso enrolado fue registrado en el sistema de información del estudio EPI, Open MRS, de donde se obtuvo el código identificador de participante para el estudio y este código fue asignado antes de enrolar y fue usado en forma correlativa.

Este código fue el principal identificador a través del todo el estudio, fue usado para el registro de los formularios en papel y fue usado para ingresar en la base de datos de Open MRS. Este identificado se usó tanto en la visita de enrolamiento como en las visitas de seguimiento, las cuales fueron 2 visitas de seguimiento cada tres meses posteriores al enrolamiento y una visita de cierre también a los 3 meses del último seguimiento.

III.4.4.3 Recolección de datos

III.4.4.3.1 Cuestionarios

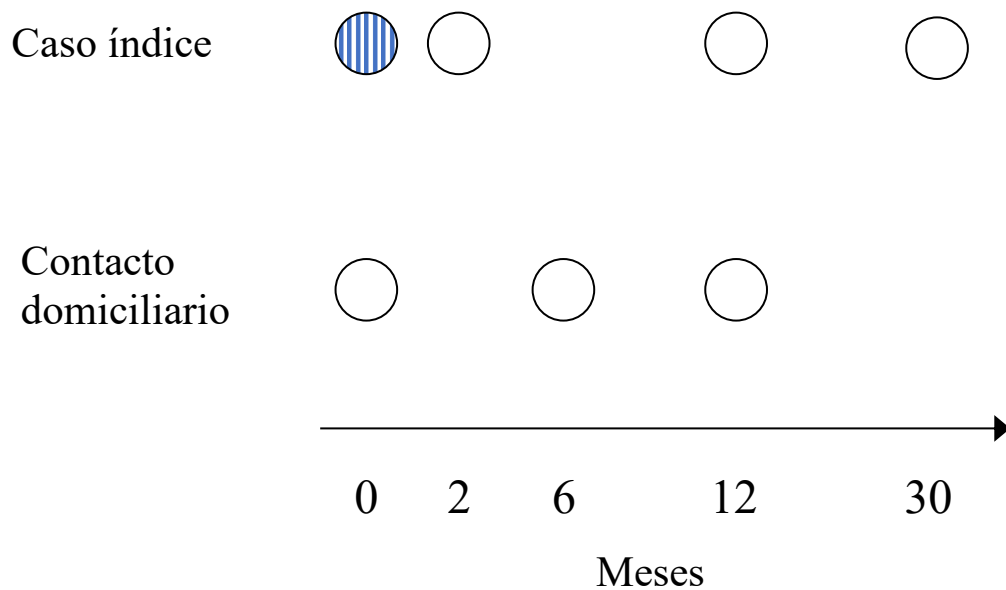
Se aplicó un cuestionario con 16 secciones, este cuestionario impreso fue aplicado a cada uno de los casos índices y sus contactos por un personal

entrenado, cada cuestionario tenía entre 15 a 45 preguntas, con las siguientes secciones o temas:

- Características demográficas, signos y síntomas de tuberculosis activa, indicadores de estado socioeconómico, medida de talla y peso, estado de macro y micronutrientes, comorbilidades incluyendo infección VIH, diabetes mellitus (esto fue auto-reportado), infección por helmintos, hábitos nocivos (consumo del alcohol y tabaco), respuesta al tratamiento y resultados de baciloscopía y cultivo.
- Información acerca de los resultados de las placas radiográficas y resultados de las pruebas de sensibilidad a drogas.

La aplicación del cuestionario fue de la siguiente manera; se aplicó a los casos índices en el mes 0, mes 2, mes 12 y mes 24; mientras que a los contactos domiciliarios se les aplicó en el mes 0, y mes 6, mes 12, figura 4.

Figura 4. Aplicación de cuestionario en el estudio EPI por población y mes de visita.



El círculo rayado muestra los casos índices en la visita basal que fueron incluidos en la investigación número 1. Los círculos sin raya son los otros grupos de pacientes que tiene el estudio EPI, que para la investigación número 1 no fueron usados.

Para el caso específico de la investigación número 1, nosotros solo vamos a tomar los datos del mes 0 de los casos índices.

El estudio seleccionó al sistema de información OPenMRS (249) para el ingreso de los datos, previo al ingreso de datos en el sistema OPenMRS, se realizó de forma estándar el control de calidad de la información colectada (revisión de errores y consistencia de la información).

Los datos que tenían alguna observación fueron separados para una revisión por un equipo de administradores de datos. Para mantener un flujo constante para registrar los datos de los pacientes, se estableció un flujo de captura del dato, control de calidad, registro en OpenMRS y doble control por doble digitación de los registros, por otro equipo de administradores de datos.

La ubicación/dirección del paciente se capturó usando la localización geográfica de las coordenadas Universal Transversal Mercator (UTM, siglas en inglés) tomando como referencia el elipsoide WGS84, capturados por un equipo que usa el sistema de posicionamiento global, estos equipos fueron previamente validados, implementados y piloteados.

Toda la información de los cuestionarios y los puntos UTM fueron guardados en OpenMRS, de donde se exportó el contenido 3 veces a la semana al equipo de investigadores y analistas localizado en Boston, EE. UU.

La mejor forma para manejar los datos faltantes fue prevenir las pérdidas durante el estudio y recolectar los datos cuidadosamente, para ello el estudio tomó en cuenta lo siguiente:

1. Primero, el diseño del estudio se limitó a la recopilación de datos de quienes participan en el estudio. Recopilando solo la información esencial en cada visita y desarrollando formularios de recojo de datos fáciles de usar.
2. Segundo, antes del inicio del estudio, se desarrolló documentación para el estudio como el manual de operaciones, que incluye los métodos para seleccionar a los participantes, el protocolo para capacitar a los investigadores y los participantes, los métodos para comunicarse entre ellos. investigadores o entre los investigadores y los participantes, la implementación del tratamiento y el procedimiento para recopilar, ingresar y editar datos.

3. Tercero, antes del inicio del tamizaje, se impartió una capacitación para instruir a todo el personal relacionado con el estudio sobre todos los aspectos del estudio, como la inscripción de participantes, la recopilación y el ingreso de datos, y la implementación del tratamiento o intervención.
4. Cuarto, se realizó un pequeño estudio piloto, esto ayudó a identificar los problemas inesperados que probablemente ocurran durante el estudio, reduciendo así la cantidad de datos faltantes.
5. Quinto lugar, el equipo del estudio estableció el nivel inaceptable de datos faltantes que fue menor al 5%.

Es posible que a pesar de todas esas consideraciones se puedan tener una cantidad considerable de datos faltantes en el estudio. Para ello, usaremos la técnica para manejar los datos faltantes por métodos de análisis de datos que sean robustos a los problemas causados por los datos faltantes. Este método de análisis fue considerado robusto para los datos faltantes cuando existe la confianza de que las infracciones leves a moderadas de los supuestos producirán poco o ningún sesgo o distorsión en las conclusiones extraídas de la población (250).

III.4.4.3.2 Muestras biológicas

En el estudio EPI se tomaron las siguientes muestras:

- (1) Muestras de esputo de los casos índices que habían recibido un diagnóstico de tuberculosis activa a través del proceso rutinario de los IPRESS del Ministerio de Salud que participaron en el estudio.
- (2) Muestras de sangre de los casos índices, por ejemplo, para el tamizaje de VIH.

III.4.4.4 Procesamiento de muestras biológicas

El estudio EPI contó con dos laboratorios: el laboratorio del Ministerio de Salud y el laboratorio de SES, en los cuales se realizaron distintas evaluaciones dependiendo de la sede.

Las evaluaciones realizadas por el MINSa fueron:

- Cultivos bacteriológicos: Los sedimentos de la muestra de esputo que fueron almacenados entre 2-8°C, descontaminados y concentrados, siguiendo el método de Petroff, (251) se utilizaron para la detección de la tuberculosis activa. Para el cultivo, se inocularon en 2 tubos con tres tipos de medios: medio Lowenstein-Jensen, medio Ogawa o placas con medio MODS. Los medios de cultivo inoculados fueron incubados a 37°C hasta que se observó el crecimiento bacteriano, examinando cada cepa para documentar su morfología y pigmentación. El cultivo se deshecho, en los casos de contaminación o falta de crecimiento de colonias hasta el día 60.

- Identificación del *Micobacterium tuberculosis*: La identificación del *M. tuberculosis* se hicieron en el laboratorio referencial nacional del Perú. Esta identificación fue confirmada por la morfología de las colonias y por los resultados de las pruebas de nitrato reductasa y la producción de niacina.
- Prueba de sensibilidad a drogas: El estudio indirecto de la sensibilidad a drogas se realizó utilizando el método de Löwenstein-Jensen. La prueba de susceptibilidad a pirazinamida se realizó usando el método Wayne. El estudio de sensibilidad al panel de drogas de segunda línea se realizó utilizando el método de agar en placa usando las siguientes concentraciones de las drogas: kanamicina (5.0 µg/mL), capreomicina (10.0 µg/mL), etionamida (5.0 µg/mL), ciprofloxacina (1.0 µg/mL), ácido para-aminosalicílico (8.0 µg/mL), y cicloserina (30.0 µg/mL).
- Radiografía de tórax: Se hicieron radiografías de tórax, cada placa fue grabada de manera digital y de forma de-identificada en la base de datos del estudio. Cada placa fue interpretada por dos expertos especialistas en tuberculosis.

Las evaluaciones realizadas por SES, fueron:

- Aislamiento del ADN y genotipificación molecular: El aislamiento del ADN de la cepa de *M. tuberculosis* se realizó siguiendo los métodos estándares (252). La genotipificación del ADN de cada cepa aislada del cultivo usó al menos uno de estos tres métodos: i)

identificación simple, ii) spoligo-identificación, o iii) identificación de repeticiones directas.

- Criopreservación: Las cepas se almacenaron a baja temperatura, utilizando glicerol en el rango de -60°C y -80°C .
- Descarte de embarazo: Para los casos índices mujeres en edad fértil se brindó una prueba de descarte de embarazo comercial (One Step Urine Pregnancy Test, IND Diagnostics INC. Canadá), seguido de una posterior referencia al programa de control prenatal en el establecimiento de salud para las mujeres embarazadas.
- Pruebas para marcadores del estado de salud y micronutrientes: En las muestras de sangre y suero colectadas de los contactos se midieron marcadores biológicos del estado nutricional y de otras condiciones de salud, incluyendo: vitamina D 25-hidroxy, ferritina y receptor de transferencia, proteína C reactiva, albúmina, zinc, retinol, y carotenoides en suero almacenado.

III.4.4.5 Supervisión y monitoreo de actividades

La División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del NIH realizó visitas trimestrales de supervisión para verificar que el estudio EPI cumplía con las normas regulatorias, incluyendo las regulaciones de buenas prácticas clínicas y de protección de sujetos humanos. Durante las visitas se revisaron los aspectos regulatorios del estudio juntamente

con las agencias del MINSA: Instituto Nacional de Salud, Dirección de Salud de Lima Norte, y Dirección General de Medicamentos.

III.4.5 Variables de estudio

III.4.5.1 Variable desenlace (dependiente) y covariable principal

(independiente)

- Definición conceptual:
 - Índice de Masa Corporal (Variable de modificación del efecto): El IMC es un número que se calcula con base en el peso y la estatura de la persona. El IMC no mide la grasa corporal directamente, pero tiene una correlación con mediciones directas de la grasa corporal. El IMC se considera una alternativa para mediciones directas de la grasa corporal. El IMC es fácil de realizar para detectar categorías de peso.
 - Resistencia a los medicamentos al comenzar el tratamiento/retratamiento (Variable dependiente): El caso de TB resistente a los medicamentos ocurre por transmisión primaria de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos, conocida como resistencia primaria o por resistencia adquirida durante el tratamiento de la TB (253), que se produce cuando una persona está infectada con una cepa de *M. tuberculosis* susceptible a las drogas que luego se vuelve resistente a las drogas durante el tratamiento debido al uso inadecuado de antibióticos, como regímenes de tratamiento inadecuados o tratamiento incompleto.

Para nuestro caso resistencia adquirida, es consecutiva a un erróneo esquema de tratamiento inicial, una inadecuada indicación de

quimioprofilaxis, a incumplimiento o abandono del tratamiento (254,255). Se reporta que con mayor frecuencia las mutaciones del *M. tuberculosis* producen monoresistencia y es poco frecuente las mutaciones para producir resistencia cruzada, por tal motivo como se usan ≥ 3 medicamentos eficaces en combinación (256).

Para el caso del tratamiento farmacológico inadecuado causado por una mala selección del régimen, o por suministro inadecuado de medicamentos, o por falta de adherencia o cuando las concentraciones terapéuticas de los fármacos son bajas. Existen datos que sugieren que existe la acumulación de mutaciones específicas en diferentes loci de genes que definen los fenotipos de resistencia como se observa en la TB multidrogo resistente y en la TB extremadamente resistente (201). Los datos sobre los factores de riesgo para la resistencia adquirida entre los pacientes con TB MDR durante el tratamiento y su efecto en los resultados son limitados (257–259).

- Antecedente de haber sido tratado por tuberculosis (Variable independiente): Todo paciente que tuvo antecedente de tratamiento de TB Pulmonar previo al enrolamiento del estudio madre EPI, independiente del resultado del primer tratamiento.
- Definición operativa:
 - El indicador de sobrepeso/obesidad a usar en este estudio es el IMC igual o mayor a 25.

- El indicador de resistencia a los medicamentos al comenzar el retratamiento va a ser un proxy de cualquier perfil de sensibilidad del segundo episodio en los pacientes previamente tratados por TB, lo probable es que esto es una tuberculosis multidrogo resistente en pacientes previamente tratados, y dado que no se tiene el perfil del primer episodio, se usara como proxy la resistencia adquirida a fármacos antituberculosos del segundo episodio como variable dependiente.
- Antecedente de tuberculosis: Es la presencia o ausencia de tratamiento previo por tuberculosis.
- Medición y recolección del dato
 - La variable IMC, fue medida con una balanza comercial calibrada y por un tallímetro para personas adultas, la medición fue realizada por personal de salud capacitado en esta medición.
 - La variable dependiente fue medida por el método de Löwenstein-Jensen. La prueba de susceptibilidad a pirazinamida se realizó usando el método Wayne.

El estudio de sensibilidad al panel de drogas de segunda línea se realizó utilizando el método de agar en placa usando las siguientes concentraciones de las drogas: kanamicina (5.0 µg/mL), capreomicina (10.0 µg/mL), etionamida (5.0 µg/mL), ciprofloxacina (1.0 µg/mL), ácido para-aminosalicílico (8.0 µg/mL), y cicloserina (30.0 µg/mL).

- La variable independiente (antecedente de TB), Es un auto-reporte del paciente donde se tomó en cuenta los criterios de diagnóstico que tuvo, su fecha de diagnóstico, sus signos y síntomas, su fase de tratamiento, su compromiso o no extrapulmonar, y sus hallazgos en las radiografías de tórax para sustentar que es un antecedente de paciente previamente tratado por tuberculosis.
- Fortalezas:
 - El indicador de antecedente de TB por auto-reporte es difícilmente olvidado porque el tratamiento es directamente supervisado, porque la experiencia no es momentánea sino dura 6 a 9 meses. El antecedente de TB determina el segundo episodio de TB, para nuestro caso tenemos más de 700 casos de segundo episodio que pueden ayudar a explicar si el antecedente de TB está asociado a un perfil de resistencia en la sensibilidad a drogas antituberculosas.
 - El indicador de resistencia a los medicamentos al comenzar el retratamiento es el perfil de sensibilidad del segundo episodio, si bien es cierto es un proxy porque no tenemos el perfil del primer episodio, pero por la poca frecuencia de resistencia por transmisión directa de cepas resistentes, este es un proxy más cercano a resistencia adquirida.
- Debilidades:
 - El indicador de antecedente de TB por ser auto-reporte tiene probabilidades de ser un sesgo, pero dado que el episodio de

tratamiento es directamente supervisado, es todos los días y dura varios meses, es poco probable dar un auto-reporte falso.

- El indicador de resistencia a los medicamentos al comenzar el retratamiento no es el real, en este estudio no tenemos perfil del primer episodio de tuberculosis, pero dada que es más frecuente la monoresistencia y no la resistencia cruzada más vamos a optar el perfil actual como si fuera el perfil del primer episodio.
- Periodo en los que son medidos:
 - El indicador de antecedente de TB por auto-reporte medido al inicio de las visitas es basal.
 - El indicador de resistencia a los medicamentos al comenzar el retratamiento es medido al inicio de las visitas, es basal.
- Tipo de variable y de su escala de medición
 - IMC: variable numérica, continua.
 - Resistencia a los medicamentos al comenzar el retratamiento: variable categórica, dependiente, de escala polinómica.
 - a. Tuberculosis pansensible: Sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea.
 - b. Tuberculosis multidrogo resistente: Resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina.
 - c. Otras tuberculosis drogoresistente: Resistencia a medicamentos anti-tuberculosis sin tener criterio de tuberculosis multidrogo resistente:

- - Tuberculosis monoresistente: Resistencia solo a un medicamento anti-tuberculosis.
 - - Tuberculosis poliresistente: Resistencia a más de un medicamento anti-tuberculosis sin tener criterio de tuberculosis multidrogo resistente.
 - Antecedente de tuberculosis: variable categórica, nominal, independiente de escala dicotómica.
- El instrumento del cual proviene el IMC es del Formulario de Recojo de Datos del estudio EPI para medidas antropométricas, este instrumento fue aplicado por enfermeras entrenadas en la medición de este parámetro. La resistencia proviene de los datos que arroja las pruebas PSD (260), el antecedente de tuberculosis proviene del Formulario de Recojo de Datos del estudio EPI para la historia clínica y antecedentes del paciente.
- Validez y confiabilidad del proceso de medición de cada variable
 - IMC basal: Esta variable funciona bajo ciertos supuestos de población que no es fisiculturista (donde el IMC es más alto, la grasa pesa menos que el musculo), para población que no es mayor de 65 años (esta población tiene un cambio en la cantidad de músculo y grasa que altera la medida del IMC) y población de niños (la escala de IMC no aplica a niños porque tienen otra escala).
 - Resistencia a los medicamentos al comenzar el retratamiento: Esta variable depende totalmente de la experiencia del laboratorista siguiendo el método de proporciones (261), dado que se compara respecto a las desarrolladas en los medios sin antibióticos, el número

de colonias desarrolladas en medios con diferentes diluciones de antibióticos, solo podría haber error al interpretar el resultado (247).

- Antecedente de tuberculosis: Esta variable depende totalmente de la experiencia del personal de salud que sigue el protocolo y los entrenamientos para evaluar las respuestas del paciente, con preguntas que confirman este dato que incluyen los criterios de diagnóstico que tuvo, su fecha de diagnóstico, sus signos y síntomas, su fase de tratamiento, su compromiso o no extrapulmonar, y sus hallazgos en las radiografías de tórax para sustentar que es un antecedente de paciente previamente tratado por tuberculosis
- Las recategorizaciones o transformaciones aplicadas a las variables
 - La variable IMC va a ser transformada de variable continua numérica a una variable categórica, politómica, ordinal. Para este proceso de hacer operativa esta variable se categorizó en 3 categorías: debajo de 18.5, de 18.5 a 24.9, de 25 a más. En esta operacionalización esta variable se convierte en una variable categórica, politómica, de escala ordinal.
 - La variable dependiente va a ser recategorizada. Para este proceso de hacer operativa esta variable se categorizó de 4 a 2 categorías: tuberculosis multidrogo resistente, tuberculosis monoresistente y tuberculosis poliresistente, se unen en la categoría cualquier resistencia y tuberculosis Pansensible queda como ninguna resistencia.

- La variable independiente, antecedente de TB, no va a tener transformaciones.
- El formato final de la variable, y sus valores posibles
 - IMC basal queda como variable categórica, con estas categorías:
 - IMC menor a 18.5
 - IMC de 18.5 a menos de 25
 - IMC de 25 a más (conocido como sobrepeso/obesidad) (262)
 - La resistencia a los medicamentos al comenzar el retratamiento queda como una variable categórica, con estas categorías:
 - No resistencia
 - Resistente
 - El antecedente de TB queda como una variable categórica, con estas categorías:
 - Sin antecedente
 - Con antecedente

Variable independiente: Expresada como antecedente de haber sido tratado por TB previo al enrolamiento del estudio madre EPI.

Variable dependiente: Resistencia adquirida a drogas basal.

Variable obtenida por la prueba PSD, realizada por el método de proporciones.

III.4.5.2 Otras covariables relevantes

Las covariables relevantes a este estudio, son también del mes 0, es decir son basales y son las siguientes:

Estatus de VIH: participa como una variable de confusión, tomada en el enrolamiento con una prueba ELISA y una prueba confirmatoria, se categorizo como (Si/No) infección de VIH, se siguió el algoritmo de diagnóstico del Ministerio de Salud.

Estatus de tener diabetes mellitus, participa como una variable de confusión, aunque en este estudio fue evaluado por el médico en el enrolamiento por anamnesis y anotada en un cuestionario, no fue realizado por una prueba de glucosa, se categorizo como (Si/No) antecedente de diabetes mellitus tipo 2.

Estatus de beber: participa como una variable de confusión, se evaluó por anamnesis por el médico y anotado en un cuestionario, se colectó en tres categorías: No bebe, bebe socialmente, bebe intensamente, para este estudio se volvió a recategorizar las dos variables bebe socialmente, bebe intensamente en (Si/No) bebe alcohol.

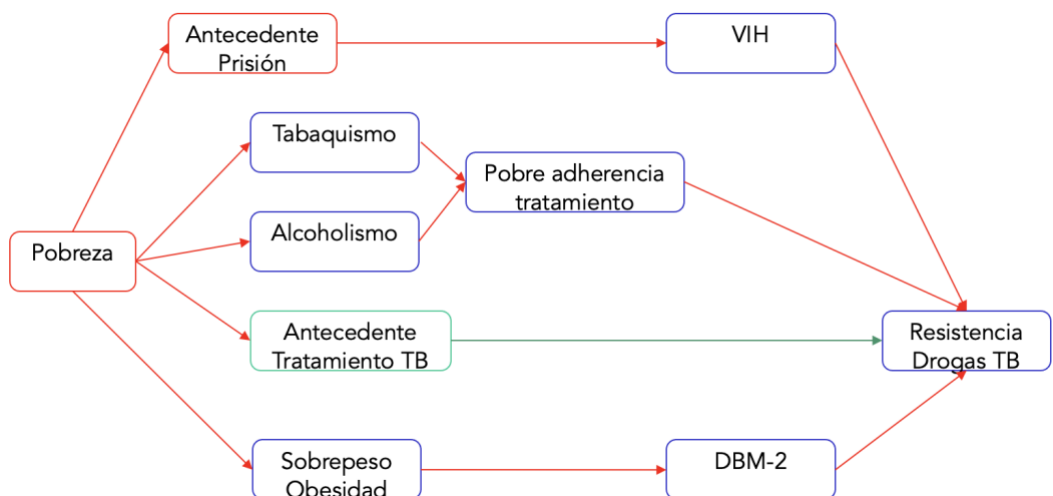
Estatus de fumar tabaco (tabaquismo): participa como una variable de confusión, se evaluó por anamnesis por el médico y anotado en un cuestionario, se colectó en tres categorías: No fuma, fuma socialmente, fuma intensamente, para este estudio se volvió a recategorizar las dos variables fuma socialmente, fuma intensamente en (Si/No) suma tabaco intensamente.

Estatus de pobreza, calculada por otras 13 variables sociodemográficas, ver cálculo en el anexo 4.2.

Antecedente de haber estado en prisión, se evaluó por anamnesis por el médico y anotado en un cuestionario, se categorizó como (Si/No) antecedente de prisión.

III.4.5.3 Gráfico acíclico dirigido 1 (DAG)

Figura 5. DAG de asociación entre antecedentes de tuberculosis y resistencia a los medicamentos al comenzar el retratamiento en pacientes con sobrepeso/obesidad.



III.4.6 Procesamiento y análisis estadístico

El plan de análisis de este estudio está en función a la hipótesis principal del estudio de investigación 1: Si existe asociación entre el antecedente de tuberculosis y la resistencia adquirida a fármacos antituberculosos.

Para ello se ha determinado hacer tres tipos de análisis:

Análisis descriptivo

Se usó el set de datos específicos del estudio madre EPI, con estos datos se va a describir las características demográficas de los participantes; para cada variable categórica, se va a calcular frecuencias relativas y porcentajes; para las variables continuas, se va a calcular medidas de tendencia central (media, mediana, rango) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil), estas características van a ser descritas en la tabla 1.

Análisis inferencial – bivariado

Se realizó el análisis exploratorio entre las variables dependiente e independiente, incluyendo la variable de modificación de efecto que es el sobrepeso/obesidad, como también con las covariables para buscar asociación con pruebas estadísticas – cada uno fue seleccionado según los supuestos (distribución normal, dato continuo o dato categórico). Se usó de referencia un intervalo de confianza de 95%, error estándar de 0,05, y

un nivel significancia de dos colas menor de 0,05 para rechazar o aceptar la hipótesis nula.

Análisis multivariado

La magnitud de la asociación se estimó por el cálculo de las razones de prevalencia (PR) crudas y las razones de prevalencia ajustadas para cada variable, el cálculo de las razones de prevalencia ajustadas se hizo usando modelos multivariado de regresión múltiple como el Modelo Lineal Generalizado, se usó la familia binaria, porque calculamos la aparición de un evento (la resistencia adquirida a drogas antituberculosas), pero para tener mejor intervalos de confianza al 95% exploramos el uso de la familia Poisson con vínculo logaritmo y varianza robusta.

Se reportó las PR crudas con sus intervalos de confianza al 95%, también las PR ajustadas. Para el cálculo de las PR ajustadas, modelamos inicialmente con las variables que a priori están asociadas al evento de interés, luego agregamos al modelo las variables predictoras que están independientemente asociadas al evento de interés.

Nuestra evaluación de variables de confusión se mide observando la diferencia entre el tamaño de efecto en el PR cruda y en el PR ajustada. Si estos son casi iguales, no habrá confusión, pero si la diferencia entre los dos es importante, determinamos confusión. Finalmente, usamos el $p <= 0,05$ del test de wald del modelo para determinar si es estadísticamente

significativa la PR de la variable de interés para la resistencia adquirida a drogas.

En el desarrollo del Modelo Lineal Generalizado consideramos el uso de efectos aleatorios, porque los distritos actúan como agrupaciones que generan interceptos aleatorios por cada distrito, dado que existe correlación entre el resultado (outcome) y el distrito.

III.4.7 Tamaño de muestra o Potencia estadística

Al tratarse de un análisis secundario de datos previamente recolectados, se realizó el cálculo de la potencia estadística para evaluar la hipótesis de investigación.

Los datos fueron obtenidos aleatoriamente, todos fueron datos individuales obtenidos en un diseño tipo cohorte prospectiva, las variables evaluadas fueron datos categóricos, de tipo nominal y ordinal.

El cálculo de la potencia estadística tuvo los siguientes supuestos:

Porcentaje de resistencia a drogas anti tuberculosas en pacientes nunca antes tratados por tuberculosis (263,264): 55.8%

Tamaño del efecto a detectar: 0.2

Porcentaje de resistencia a drogas anti tuberculosas en pacientes antes tratados por tuberculosis: 96%

Nivel de confianza: 95%

Potencia: 80%

Código Stata para el cálculo

```
power twoproportions 0.56 0.96, test(chi2) n(1000)
nratio(0.2) continuity
```

Para obtener un poder de 96.8%, un nivel de significancia del 95% para detectar un tamaño mínimo del efecto detectable de 0.2 en una muestra de 1,000 participantes, al menos necesitamos N1= 833 no expuestos y N2=

166 expuestos, como vamos a incluir modificación de efecto multiplicamos el tamaño de muestra por 2, así necesitamos $N1 = 1,662$ no expuestos y $N2 = 332$ expuestos.

Dado que el set de datos contiene 2,772 no expuestos y 570 expuestos, se observa que la muestra es suficiente para contrastar una hipótesis de dos colas, hacer inferencia con una potencia de 80% con un nivel de confianza del 95%, – resultados del cálculo de potencia usando la aplicación STATA versión 16 (265).

III.5 Resultados

III.5.1 Enrolamiento y muestra de estudio

El estudio evaluó los datos del total de 4,500 casos índice, de ellos 1,149 casos tuvieron cultivos negativos para *Mycobacterium tuberculosis* en medio solido en su visita basal, considerando una población de estudio de 3,351 casos índice con cultivo positivo para el análisis de los resultados.

III.5.1.1 Características sociodemográficas de la población de estudio

Las características sociodemográficas de la población de estudio se indican en la tabla 1. De acuerdo con la distribución de la edad, esta es reportada en mediana y rango.

Tabla 1 – Características sociodemográficas de la población de estudio

Características	n (%) / mediana (min - max) ²
Edad (años)	28 (15-94)
<18	225 (6.71)
18-24	1057 (31.54)
25-44	1317 (39.30)
45+	752 (22.44)
Sexo	
Femenino	1264 (37.72)

Masculino	2087 (62.28)
Score de pobreza ¹	
Baja	1128 (34.77)
Mediana	1053 (32.46)
Alta	1063 (32.77)
Antecedente de prisión	
No	3144 (94.81)
Si	172 (5.19)

¹ Medición de pobreza, cálculo y categorización en el anexo 4.2, ²Mínimo y Máximo

III.5.1.2 Características del IMC, hábitos nocivos, antecedentes clínicos y resultados de laboratorio

De los 3,351 casos índice, 500 (15.13%) tenían un IMC igual o mayor a 25, 570 (17.06%) tenía antecedente de tratamiento de tuberculosis, 116 (3.52%) tenían infección de VIH, 185 (5.59%) reportaron tener diabetes mellitus tipo 2, y 1,086 (33.56%) tenían algún tipo de resistencia (Mono resistencia, poli resistencia y resistencia a isoniacida y rifampicina), tabla 2.

Tabla 2 – Características del IMC, hábitos nocivos, antecedentes clínicos y resultados de laboratorio de la población de estudio.

Características	n (%)
IMC	
Bajo de peso (<18.5)	463 (14.01)
Normal (18.5-24.9)	2342 (70.86)
Sobrepeso (25-29.9)	423 (12.80)
Obesidad (30+)	77 (2.33)
Fuma tabaco	
No fuma	3182 (97.25)
Social/Intenso	90 (2.75)
Bebe alcohol	
No bebe	1788 (55.77)
Social/Intenso	1418 (44.23)
Antecedente de TB	
No	2772 (82.94)
Si	570 (17.06)
Estatus de VIH	
Negativo	3182 (96.48)
Positivo	116 (3.52)
Diagnóstico Diabetes Mellitus tipo 2¹	
No	3126 (94.41)
Si	185 (5.59)
Prueba de sensibilidad	
Sensible	2150 (66.44)
Cualquier resistencia	1086 (33.56)
Multidrogo resistencia	
No	2150 (84.12)
Si	406 (15.88)
Resistencia a rifampicina	
No	2,787 (86.18)
Si	447(13.82)

¹Auto evaluación por cuestionario.

III.5.2 Resultados bivariados

III.5.2.1 Asociación de la resistencia a fármacos antituberculosos y variables sociodemográficas

De los 3,351 casos índices encontramos 1,123 (33.51%) casos con algún tipo de resistencia a fármacos antituberculosos, no encontramos diferencias en la edad para el grupo sensible y el grupo que presentó alguna resistencia, según el sexo encontramos mayor proporción de varones con algún tipo de resistencia ($p=0.027$), no encontramos diferencias para el score de pobreza, pero si encontramos mayor proporción de personas con antecedente de prisión con algún tipo de resistencia a los fármacos antituberculosos ($p=0.041$). De los 3,305 casos índice que se pudo obtener su IMC en la visita basal, 423 (12.80%) tenían sobrepeso y 77 fueron obesos (2.33%), en este grupo no encontramos diferencias para los hábitos nocivos de tabaquismo y alcoholismo con la resistencia a fármacos antituberculosos, ni tampoco encontramos diferencias para el antecedente de infección de VIH y Diabetes Mellitus tipo 2. La presencia de alguna resistencia no se asoció con el sobrepeso, se observa una similar tendencia no significativa de las personas con sobrepeso a tener igual probabilidad de tener alguna resistencia ($p=0.944$), tabla 3.

Tabla 3 – Análisis bivariado entre alguna resistencia a fármacos antituberculosos y variables sociodemográficas, IMC, hábitos nocivos, y antecedentes clínicos en la población de estudio.

Variables	Alguna resistencia		p-valor ²
	No (n=2,167)	Si (n=1,123)	
Edad (años)	28 (15-94) ¹	28 (16-87)	0.748 ³
<18	155 (7.21)	67 (6.17)	0.528
18-24	686 (31.91)	345 (31.77)	
25-44	834 (38.79)	444 (40.88)	
45+	475 (22.09)	230 (21.18)	
Sexo			
Femenino	840 (39.07)	381 (35.08)	0.027
Masculino	1310 (60.93)	705 (64.92)	
Score de pobreza			
Baja	723 (34.73)	371 (35.1)	0.973
Mediana	676 (32.47)	343 (32.45)	
Alta	683 (32.8)	343 (32.45)	
Antecedente de prisión			
Si	109 (5.12)	31 (7.65)	0.041
IMC			
< 18.5	293 (13.79)	148 (13.77)	0.944
18-24.9	1509 (71.01)	765 (71.16)	
25+	323 (15.20)	162 (15.07)	
Fuma tabaco			
No fuma	2049 (97.52)	1024 (96.42)	0.078
Social/Intenso	52 (2.48)	38 (3.58)	
Bebe alcohol			
No bebe	1163 (56.29)	560 (54.26)	0.284
Social	903 (43.71)	472 (45.74)	
Antecedente de TB			
Si	290 (13.52)	254 (23.39)	0.001
Estatus de VIH			
Positivo	72 (3.4)	35 (3.27)	0.853
Diagnóstico Diabetes Mellitus tipo 2			
Si	120 (5.65)	55 (5.11)	0.529

¹Mediana (Mínimo - Máximo), ² Prueba de Chi cuadrado de dos colas, ³Prueba de Mann-Whitney

Al evaluar los mismos factores por multidrogo resistencia, donde 406 (15.88%) fueron pacientes multidrogo resistentes encontramos diferencias en la edad por categorías ($p=0.007$), en el antecedente de prisión ($p=0.041$), fumar tabaco de forma social/intensa ($p=0.010$). La tuberculosis multidrogo resistente no se asoció con el sobrepeso, se observa una leve tendencia no significativa de las personas con sobrepeso a tener menos probabilidades de tener multidrogo resistencia ($p=0.574$), tabla 4.

Tabla 4 – Análisis bivariado entre multidrogo resistencia a fármacos antituberculosos y variables sociodemográficas, IMC, hábitos nocivos, y antecedentes clínicos en la población de estudio.

Variables	Multidrogo resistencia		p-valor ²
	No (n=2,150)	Si (n=406)	
Edad (años)	28 (15-94) ¹	28 (16-85)	0.058 ³
<18	155 (7.21)	22 (5.42)	0.007
18-24	686 (31.91)	150 (36.95)	
25-44	834 (38.79)	171 (42.12)	
45+	475 (22.09)	63 (15.52)	
Sexo			
Femenino	840 (39.07)	147 (36.21)	0.277
Score de pobreza			
Baja	723 (34.73)	139 (34.84)	0.479
Mediana	676 (32.47)	140 (35.09)	
Alta	683 (32.8)	120 (30.08)	
Antecedente de prisión			
Si	109 (5.12)	31 (7.65)	0.041
IMC			
< 18.5	293 (13.79)	59 (14.79)	0.574
18-24.9	1509 (71.01)	287 (71.93)	
25+	323 (15.20)	53 (13.28)	
Fuma tabaco			
No fuma	2049 (97.52)	375 (95.18)	0.010
Social/Intenso	52 (2.48)	19 (4.82)	
Bebe alcohol			
No bebe	1163 (56.29)	211 (54.66)	0.554
Social/Intenso	903 (43.71)	175 (45.34)	
Antecedente de TB			
Si	290 (13.52)	145 (35.71)	0.001
Estatus de VIH			
Positivo	72 (3.4)	16 (3.99)	0.552
Diagnóstico Diabetes Mellitus tipo 2			
No	2005 (94.35)	385 (95.53)	0.339
Si	120 (5.65)	18 (4.47)	

¹Mediana (Mínimo - Máximo), ²Prueba de Chi cuadrado de dos colas, ³Prueba de Mann-Whitney

III.5.2.2 Asociación de la resistencia a fármacos antituberculosos con antecedentes clínicos en población del estudio con sobrepeso/obesidad

Al buscar asociación entre las características demográficas y los antecedentes clínicos con alguna resistencia por IMC basal, encontramos que en los grupos de IMC bajo ($p=0.014$) e IMC normal ($p=0.001$) el antecedente de tratamiento de tuberculosis se asocia con alguna resistencia a fármacos antituberculosos, pero esta asociación no es significativa para los pacientes con sobrepeso/obesidad ($p=0.063$). El antecedente de VIH se asocia con alguna resistencia a fármacos antituberculosos en los participantes con IMC menor a 18 ($p=0.031$). El sexo se asocia a alguna resistencia a fármacos antituberculosos en los participantes con IMC normal ($p=0.008$). No encontramos diferencias significativas con alguna resistencia a fármacos antituberculosos en los participantes con IMC de 25 a más, tabla 5.

Al evaluar asociación entre las características demográficas y los antecedentes clínicos con multidrogo resistencia por IMC, encontramos que en los tres grupos de IMC bajo ($p<0.001$), IMC normal ($p<0.001$) e IMC ≥ 25 , el antecedente de tratamiento de tuberculosis se asocia con multidrogo resistencia, pero esta asociación es menos significativa para los pacientes con sobrepeso/obesidad ($p=0.002$). Encontramos asociación para la edad ($p=0.004$), el antecedente de tuberculosis ($p=0.001$), fumar tabaco de forma social/intensa ($p=0.001$) y antecedente a prisión ($p=0.041$) con multidrogo resistencia a fármacos antituberculosos en IMC normal, tabla 6.

Tabla 5 – Análisis bivariado entre alguna resistencia a fármacos antituberculosos con variables sociodemográficas, hábitos nocivos, y antecedentes clínicos por IMC basal.

Variables		IMC <18			IMC 18-24.9			IMC 25+		
		Alguna resistencia			Alguna resistencia			Alguna resistencia		
		No (n=293)	Si (n=148)	p-valor ¹	No (n=1509)	Si (n=765)	p-valor ¹	No (n=323)	Si (n=162)	p-valor ¹
Edad	<18	39 (13.31)	19 (12.84)	0.861	108 (7.16)	43 (5.62)	0.331	7 (2.17)	4 (2.47)	0.806
	18-24	104 (35.49)	49 (33.11)		508 (33.66)	262 (34.25)		67 (20.74)	28 (17.28)	
	25-44	91 (31.06)	52 (35.14)		590 (39.1)	319 (41.7)		141 (43.65)	71 (43.83)	
	45+	59 (20.14)	28 (18.92)		303 (20.08)	141 (18.43)		108 (33.44)	59 (36.42)	
Sexo	Femenino	97 (33.11)	46 (31.08)	0.668	580 (38.44)	251 (32.81)	0.008	151 (46.75)	79 (48.77)	0.675
TB ²	Si	55 (18.77)	43 (29.05)	0.014	184 (12.21)	172 (22.48)	0.001	48 (14.86)	35 (21.6)	0.063
VIH ³	Positivo	15 (5.26)	16 (10.96)	0.031	48 (3.21)	19 (2.52)	0.361	7 (2.19)	0 (0)	0.061
Tabaco	No fuma	272 (96.45)	142 (97.93)	0.531	1449 (97.77)	722 (96.27)	0.114	309 (98.1)	150 (95.54)	0.261
	Social/Intenso	10 (3.55)	3 (2.07)		33 (2.23)	28 (3.73)		6 (1.90)	7 (4.46)	
Alcohol	No bebe	177 (62.99)	87 (63.04)	0.985	799 (54.99)	374 (51.37)	0.242	179 (57.19)	91 (58.33)	0.946
	Social/Intenso	104 (37.01)	51 (36.96)		654 (45.01)	354 (48.63)		134 (42.81)	65 (41.67)	
DM ⁴	Si	7 (2.41)	3 (2.04)	0.805	66 (4.41)	28 (3.69)	0.419	45 (14.24)	24 (15)	0.824
Pobreza ⁵	Baja	117 (41.05)	56 (38.36)	0.191	496 (33.81)	261 (35.08)	0.499	101 (32.17)	51 (32.28)	0.877
	Mediana	88 (30.88)	37 (25.34)		477 (32.52)	251 (33.74)		106 (33.76)	50 (31.65)	
	Alta	80 (28.07)	53 (36.3)		494 (33.67)	232 (31.18)		107 (34.08)	57 (36.08)	
Prisión ⁶	Si	17 (5.84)	12 (8.11)	0.366	71 (4.74)	46 (6.04)	0.186	20 (6.19)	5 (3.11)	0.148

¹ Test Chi cuadrado 2 colas, ² Antecedente de TB, ³ Infección de VIH, ⁴ Diabetes mellitus tipo 2, ⁵ Score de pobreza, ⁶ Antecedente de prisión

Tabla 6 – Análisis bivariado entre multidrogo resistencia a fármacos antituberculosos con variables sociodemográficas, hábitos nocivos, y antecedentes clínicos por IMC basal.

Variables		IMC <18 Multidrogo resistencia			IMC 18-24.9 Multidrogo resistencia			IMC 25+ Multidrogo resistencia		
		No (n=293)	Si (n=59)	p-valor ¹	No (n=1509)	Si (n=287)	p-valor ¹	No (n=323)	Si (n=53)	p-valor ¹
Edad	<18	39 (13.31)	10 (16.95)	0.202	108 (7.16)	11 (3.83)	0.004	7 (2.17)	1 (1.89)	0.986
	18-24	104 (35.49)	23 (38.98)		508 (33.66)	111 (38.68)		67 (20.74)	11 (20.75)	
	25-44	91 (31.06)	21 (35.59)		590 (39.1)	127 (44.25)		141 (43.65)	22 (41.51)	
	45+	59 (20.14)	5 (8.47)		303 (20.08)	38 (13.24)		108 (33.44)	19 (35.85)	
Sexo	Femenino	97 (33.11)	18 (30.51)	0.698	580 (38.44)	103 (35.89)	0.415	151 (46.75)	24 (45.28)	0.843
TB ²	Si	55 (18.77)	25 (42.37)	0.001	184 (12.21)	99 (34.49)	0.001	48 (14.86)	18 (33.96)	0.002
VIH ³	Positivo	15 (5.26)	6 (10.17)	0.152	48 (3.21)	10 (3.52)	0.787	7 (2.19)	0 (0)	0.281
Tabaco	No fuma	272 (96.45)	56 (100)	0.153	1449 (97.77)	264 (93.25)	0.001	309 (98.1)	49 (96.08)	0.361
	Social/Intenso	10 (3.55)	0 (0)		33 (2.23)	17 (6.05)		6 (1.90)	2 (3.92)	
Alcohol	No bebe	177 (62.99)	36 (65.45)	0.729	799 (54.99)	142 (52.01)	0.365	179 (57.19)	29 (55.77)	0.848
	Social/Intenso	104 (37.00)	19 (34.55)		654 (45.01)	131 (47.99)		134 (42.81)	23 (44.23)	
DM2 ⁴	Si	7 (2.41)	1 (1.69)	0.737	66 (4.41)	9 (3.16)	0.335	45 (14.24)	8 (15.09)	0.870
Pobreza ⁵	Baja	117 (41.05)	22 (37.93)	0.770	496 (33.81)	97 (34.28)	0.186	101 (32.17)	19 (36.54)	0.614
	Mediana	88 (30.88)	17 (29.31)		477 (32.52)	105 (37.10)		106 (33.76)	14 (26.92)	
	Alta	80 (28.07)	19 (32.76)		494 (33.67)	81 (28.62)		107 (34.08)	19 (36.54)	
Prisión ⁶	Si	17 (5.84)	6 (10.17)	0.221	71 (4.74)	22 (7.67)	0.041	20 (6.19)	3 (5.66)	0.881

¹ Test Chi cuadrado 2 colas, ² Antecedente de TB, ³ Infección de VIH, ⁴ Diabetes mellitus tipo 2, ⁵ Score de pobreza, ⁶ Antecedente de prisión

III.5.3 Análisis de regresión múltiple

En el análisis multivariado, no encontramos asociación de alguna resistencia (a fármacos anti tuberculosos) con el IMC < 18 (bajo peso) ni tampoco al IMC ≥ 25 (sobrepeso/obesidad) tanto para pacientes con antecedente de haber sido tratados como para pacientes nuevos al tratamiento de tuberculosis. Esta falta de asociación estuvo ajustado por las covariables de edad, infección de VIH, Diabetes Mellitus tipo 2, fumar tabaco y beber alcohol, tabla 7.

Tabla 7 – Análisis multivariado entre IMC y alguna resistencia a fármacos anti tuberculosos por tipo de antecedente de tratamiento de tuberculosis ajustado por datos demográficos, antecedentes clínicos (n = 3,351).

Alguna resistencia	Análisis bivariado			Regresión múltiple*		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Con antecedente de tratamiento						
IMC						
18.5-24.9	Ref.			Ref.		
<18.5	0.99	0.83-1.18	0.901	1.02	0.84-1.22	0.853
25+	1.03	0.87-1.19	0.800	1.02	0.85-1.20	0.877
Sin antecedente de tratamiento (nuevos)						
IMC						
18.5-24.9	Ref.			Ref.		
<18.5	0.91	0.71-1.16	0.448	0.94	0.72-1.22	0.624
25+	0.87	0.66-1.15	0.331	0.95	0.71-1.26	0.718

RP: Razón de prevalencia, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. *Ajustado por edad, VIH, Diabetes, fumar, beber. Modelo GLM, familia Poisson con varianza robusta.

Asimismo, realizamos el mismo análisis multivariado con la variable de multidrogo resistencia, encontramos que la multidrogo resistencia (resistencia

a isoniacida y rifampicina) no se asoció al bajo peso ni al sobrepeso/obesidad tanto para pacientes con antecedente de haber sido tratados como para pacientes sin antecedente de haber sido tratados por tuberculosis. Esta falta de asociación estuvo ajustado por las covariables de edad, infección de VIH, Diabetes Mellitus tipo 2, fumar tabaco y beber alcohol, tabla 8.

Tabla 8 – Análisis multivariado entre IMC y multidrogo resistencia por tipo de antecedente de tratamiento de tuberculosis ajustado por datos demográficos, antecedentes clínicos (n = 3,351).

Multidrogo resistencia	Análisis bivariado			Regresión múltiple*		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Con antecedente de tratamiento						
IMC						
18.5-24.9	Ref.			Ref.		
<18.5	1.00	0.71-1.41	0.979	1.05	0.74-1.49	0.794
25+	0.91	0.11-1.27	0.575	0.96	0.68-1.38	0.853
Sin antecedente de tratamiento (nuevos)						
IMC						
18.5-24.9	Ref.			Ref.		
<18.5	0.89	0.62-1.28	0.541	0.87	0.59-1.28	0.478
25+	0.78	0.51-1.19	0.251	0.88	0.57-1.38	0.592

RP: Razón de prevalencia, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. *Ajustado por beber alcohol. Modelo GLM, familia Poisson con varianza robusta.

No encontramos modificación de efecto, entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis y alguna resistencia a fármacos anti tuberculosis con el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis, ni entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis y la multidrogo resistencia, tabla 9.

Tabla 9 – Análisis Mantel-Haenszel para alguna resistencia a fármacos anti tuberculosis o multidrogo resistencia con el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis (n = 3,351).

Variables	Alguna resistencia ¹			Multidrogo resistencia ²		
	OR	IC 95%	p ³	OR	IC 95%	p ³
IMC			0.541			0.725
Crudo	1.93	1.59-2.35		3.53	2.76-4.52	
Combinado	1.94	1.60-2.34		3.55	2.79-4.51	
<18.5	1.77	1.09-2.88		3.18	1.67-5.98	
18.5-24.9	2.08	1.65-2.64		3.79	2.80-5.09	
25+	1.57	0.94-2.62		2.94	1.56-4.80	

OR: Odds ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. ¹Alguna resistencia encontrada a fármacos anti tuberculosis, ²Resistencia a la isoniacida y rifampicina, ³Test de homogeneidad de Mantel-Haenszel.

Tabla 10 – Análisis multivariado para mostrar asociación entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis con alguna resistencia a fármacos anti tuberculosos, ajustado por datos demográficos, hábitos nocivos y antecedentes clínicos (n = 3,351).

Variables	Análisis bivariado			Regresión múltiple*		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Antecedente de tratamiento						
No	Ref.			Ref.		
Si	1.50	1.35-1.67	0.001	1.53	1.36-1.72	0.001

RP: Razón de prevalencia, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. *Ajustado por edad, VIH, Diabetes, fumar, beber. Modelo GLM, familia Poisson con varianza robusta.

Tabla 11 - Análisis multivariado para mostrar asociación entre el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis con multidrogo resistencia, ajustado por datos demográficos, hábitos nocivos y antecedentes clínicos (n = 3,351).

Variables	Análisis bivariado			Regresión múltiple*		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Antecedente de tratamiento						
No	Ref.			Ref.		
Si	2.70	2.26-3.21	0.001	2.91	2.39-3.54	0.001

RP: Razón de prevalencia, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. *Ajustado por edad, VIH, Diabetes, fumar, beber. Modelo GLM, familia Poisson con varianza robusta.

III.6 Discusión

En este estudio evaluamos la asociación entre el antecedente de haber sido tratado de TB y la resistencia a fármacos antituberculosos, definida como alguna resistencia a algún fármaco anti tuberculoso o resistencia a isoniacida y rifampicina (multidrogo resistencia), adicionalmente exploramos si el sobrepeso/obesidad modifica esta asociación.

Encontramos que hay asociación entre el antecedente de haber sido de TB y la resistencia a fármacos antituberculosos tanto en alguna resistencia a algún fármaco anti tuberculosis o en multidrogo resistencia, además que esta asociación no es modificada por el IMC, este hallazgo es similar a previos reportes (266,267), pero en esta oportunidad reportamos que no hay modificación de la asociación.

Este hallazgo se podría explicar en 4 modelos de pacientes, porque un paciente con antecedente de haber sido tratado por tuberculosis, puede ser una persona que se curó pero volvió a infectarse, y el sobrepeso/obesidad puede ser una persona que ya era así o ganó peso y terminó en el tamizaje con sobrepeso/obesidad, según la tabla 11.

Tabla 12 – Modelos de pacientes con antecedente de tratamiento de tuberculosis y sobrepeso/obesidad

Modelos	Curado ¹	Recaída ²	Sobrepeso/Obesidad ³	Ganó peso ⁴
Modelo 1	Si	Si	Si	No aplica ^a
Modelo 2	Si	Si	No	Si
Modelo 3	No	No aplica ^b	Si	No aplica ^a
Modelo 4	No	No aplica ^b	No	Si

¹Resultado del antecedente de tratamiento de TB, ²Estando curado vuelve a enfermar de TB multidrogo resistente, ³Todo el tiempo está en sobrepeso/obesidad desde el antecedente. ⁴Gana peso para este nuevo episodio de tuberculosis y tiene actualmente sobrepeso/obesidad.

^aNo aplica si sube de peso porque ya tiene sobrepeso/obesidad, ^bNo aplica hacer recaída porque no salió curado del antecedente de tratamiento.

En los pacientes con el modelo 1, que salen declarados curados de tuberculosis, luego son diagnosticados con cultivo positivo para tuberculosis y tienen sobrepeso/obesidad durante todo este tiempo (desde que se curan hasta que debutan nuevamente con tuberculosis), en ellos la asociación de antecedente con resistencia podría ser explicada por la re infección con una cepa resistente, la no modificación del sobrepeso/obesidad estaría explicada porque esta re infección es muy reciente que el efecto del sobrepeso/obesidad podría no haber tenido el tiempo para tener efecto.

En los pacientes con el modelo 2, que salen declarados curados de tuberculosis, luego son diagnosticados con cultivo positivo para tuberculosis, que no tenían sobrepeso/obesidad pero desde que se curan hasta que debutan nuevamente con tuberculosis ganan peso y ahora están con sobrepeso/obesidad, en ellos la asociación de antecedente con resistencia podría ser explicada por la re infección con una cepa resistente, la no

modificación del sobrepeso/obesidad estaría explicada tanto porque esta re-infección es muy reciente, por que el efecto del sobrepeso/obesidad también es reciente y podría no haber tenido el tiempo para tener efecto modificador. En los pacientes con el modelo 3, que no salen curados de tuberculosis, suponiendo que no hacen re-infección y mantienen su sobrepeso/obesidad durante todo este tiempo (desde que dejan el tratamiento anterior hasta que debutan nuevamente con tuberculosis), en ellos la asociación de antecedente con resistencia podría ser explicada por que estos pacientes posiblemente no logran curarse porque ya tienen resistencia ya sea por mutación del *M. tuberculosis* de cepa sensible a una cepa resistente o porque iniciaron como tuberculosis resistente, es más probable que haya una mutación por abandono dado que los abandonos son más elevados en la tuberculosis resistente; la no modificación del sobrepeso/obesidad estaría explicada porque la resistencia ya se había instalado y el efecto del sobrepeso/obesidad solo mantuvo este estatus con el secuestro del sistema inmune.

En los pacientes con el modelo 4, que no salen curados de tuberculosis, suponiendo que no hacen re-infección y durante todo este tiempo (desde que dejan el tratamiento anterior hasta que debutan nuevamente con tuberculosis) ganan peso y ahora están con sobrepeso/obesidad, en ellos la asociación de antecedente con resistencia podría ser explicada de la misma manera que el paciente de modelo 3, por mutación del *Micobacterium tuberculosis* de cepa sensible a una cepa resistente en el episodio anterior, la no modificación del sobrepeso/obesidad estaría explicada tanto porque la resistencia ya se había

instalado y también porque el efecto del sobrepeso/obesidad fue reciente y no tuvo tiempo para tener efecto.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones importantes. En primer lugar, la variable independiente de antecedente de haber sido tratado de TB previo al enrolamiento del estudio es un dato reportado durante la anamnesis del médico evaluador, no tenemos los datos para confirmar si el paciente terminó curado o no curado en su anterior tratamiento para poder conocer si la nueva infección de tuberculosis es una reinfección en un caso curado. Sin embargo, solo tenemos la confirmación que es un antecedente de tratamiento porque el tratamiento dura de 6 a 9 meses y son fármacos que producen efectos secundarios como para ser olvidados fácilmente.

En segundo lugar, nuestra variable dependiente la resistencia a fármacos antituberculosos no es concluyente si es de un episodio pasado o del actual episodio de tuberculosis, nosotros solo estamos usamos el perfil de resistencia del actual episodio, pero no tenemos el perfil de resistencia del episodio pasado de tuberculosis. Sin embargo, dado que es mas frecuente las mutaciones de monoresistencia y las de resistencia cruzada no ocurren con mucha frecuencia, entonces creemos que el nuevo perfil de resistencia es similar al valor del episodio pasado de tuberculosis.

En tercer lugar, nuestra variable para explorar modificación de efecto, el sobrepeso/obesidad es dinámica para el tiempo, además que no mide bien la

cantidad de grasa en adolescentes, gestantes, ancianos y deportistas como por ejemplo el índice cintura-cadera para evaluar mejor sobrepeso/obesidad, esta variable, puede variar, el paciente diagnosticado con tuberculosis, puede haber tenido sobrepeso/obesidad todo el tiempo desde que terminó o abandonó el pasado tratamiento de tuberculosis o puede haber ganado peso previo al diagnóstico de tuberculosis. Sin embargo, la cantidad de personas de adolescentes y personas con más de 65 años en el estudio es menor al 5%, y, por otro lado, existe mayor tendencia a ganar peso por la edad y por el estilo de vida que a perder peso, es decir los que estuvieron en peso normal, ahora tienen sobrepeso y los que tuvieron sobrepeso ahora tienen obesidad, por eso los hemos agrupado como sobrepeso/obesidad.

A pesar de las limitaciones del estudio, nuestro hallazgo refuerza el hallazgo que el antecedente de haber sido tratado por tuberculosis es un factor asociado a la resistencia de fármacos antituberculosos y el IMC no modifica esta asociación.

IV ASOCIACIÓN DEL SOBREPESO Y LA FALLA AL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES NUEVOS CON TUBERCULOSIS

IV.1 Justificación

La epidemia de la tuberculosis es más grande que la estimada, la tasa de incidencia está estimada en 10.4 millones de nuevos casos a nivel mundial y un estimado de 1.7 millones de defunciones en el último reporte de OMS (268). Terminar con la epidemia de la tuberculosis (reduciendo en 95% las muertes por tuberculosis, disminuyendo la incidencia a menos de 10 casos por 100 mil habitantes - 90% de reducción de la tasa de incidencia) (269) en el mundo es una de las 169 metas del desarrollo sostenible para el 2030, y la mejora en la investigación científica, acceso a la información, e innovación tecnológica es el noveno objetivo de los 17 objetivos trazados (270,271).

La resistencia a los fármacos anti-tuberculosis de primera línea más potentes, isoniacida y rifampicina, conocida como tuberculosis multidrogo resistente es un problema emergente de salud pública en Latino américa, donde en promedio la prevalencia es menos del 3% de los casos incidentes de TB, pero la incidencia de TB multidrogo resistente es inusualmente alta en el Perú desde hace más de una década (190,264) y no se sabe que factores podrían estar involucrados especialmente que el Perú tenga 1.5 veces más casos de tuberculosis multidrogo resistente (191) respecto a otros países de las Américas (192–194).

Uno de los factores hasta ahora conocidos para el incremento de riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogo resistente es la co-infección con la infección del

VIH (206–208). La co-infección con VIH tiene un rango de 4% (215) a 25% en nuevos pacientes y 44% en previamente pacientes diagnosticados recientemente con VIH (216) donde la falta de tratamiento anti-retroviral incrementa 7.7 veces el riesgo (217) de desarrollar tuberculosis multidrogo resistente; por otro lado la presencia de DM tipo 2 (218,219) también incrementa el riesgo de tuberculosis multidrogo resistente en un rango de 2.1 a 3.9 veces (206,220,221); también está reportado que otros factores socioeconómicos, como la pobreza, también incrementan el riesgo de tuberculosis multidrogo resistente (222) (223).

Rol del sobrepeso/obesidad sobre la tuberculosis

El sobrepeso y la obesidad se definen en función del IMC, que se determina como el peso dividido por la altura al cuadrado. Las categorías del índice de masa corporal son las siguientes: Un rango de IMC saludable es de 18.5-24.9 kg / m².

El sobrepeso se define como un IMC de 25-29,9 kg / m², y la obesidad se define como índice de masa corporal ≥ 30 kg / m².⁵ La circunferencia de la cintura se puede utilizar en combinación con un valor del IMC para evaluar el riesgo de salud para las personas (272). Entre 1980 y 2008, el IMC medio global aumentó a una tasa anualizada de 0.4 (CI 95% 0.2-0.6) kg / m² / por década para hombres y de 0,5 (0.3-0.7) para mujeres (273).

Las tasas de prevalencia de la obesidad a lo largo del tiempo en los EE. UU han aumentado gradualmente en las últimas 3 décadas (274).

La obesidad es un estado inflamatorio crónico instigado y mantenido por la producción de adipocitocinas bioactivas, que modulan el metabolismo del huésped y la función inmunológica (37).

El curso de los eventos que conducen a este estado no está completamente claro, estudios recientes implican respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas en la patogénesis de la proinflamación, definida como la inflamación persistente de bajo grado inducida por las células metabólicas en respuesta al exceso de consumo de calorías (119,275,276).

El impacto de estas alteraciones en las respuestas inmunitarias sobre la susceptibilidad del huésped a las enfermedades infecciosas parece variar según el patógeno y el síndrome; si bien la obesidad aumenta la susceptibilidad a la influenza, la periodontitis y las infecciones de la piel, existen datos contradictorios sobre si la obesidad incrementa la susceptibilidad a la neumonía o bacteriemia adquirida en la comunidad (277).

En otros estudios, la evidencia sugiere que un IMC más alto puede mejorar las respuestas inmunes pero no tanto; Koethe y colaboradores mostraron que la reconstitución inmunitaria después del inicio de la terapia antirretroviral en el VIH alcanza un máximo con un IMC óptimo entre 25 y 30 kg / m², con peores respuestas a IMC más altos y más bajos (142).

Sin embargo, la respuesta a la tuberculosis es única entre todas las infecciones, dentro de la investigación realizada sobre sobrepeso y obesidad estudiado hasta la fecha, existe una relación lineal inversa entre el IMC y el riesgo de enfermedad de tuberculosis (278). Varios estudios epidemiológicos se han enfocado en explorar el

riesgo de adquirir tuberculosis según el IMC, encuentran que la incidencia de tuberculosis pulmonar disminuye al aumentar el IMC (279–282).

Pocos estudios han evaluado la asociación entre el IMC y la infección/enfermedad por tuberculosis, por lo tanto, no está claro en qué punto del proceso de infección/enfermedad se produce la protección.

Por un lado, el sobrepeso/obesidad conduciría a una respuesta innata exagerada a una inicial infección, que puede resultar en la eliminación temprana del *Mycobacterium tuberculosis* que se manifiesta por la ausencia de reactividad a la tuberculina. Por otro lado, una respuesta proinflamatoria de células T podría resultar en la contención de una infección inicial y anular la progresión de la enfermedad.

La relación entre el sobrepeso/obesidad y la activación inmunitaria en la tuberculosis es particularmente interesante debido al debate actual sobre el posible efecto perjudicial de las respuestas inmunitarias exageradas.

Los estudios en animales como en humanos sugieren que la susceptibilidad a las micobacterias puede resultar de una inflamación excesiva y que estos extremos de las respuestas del huésped pueden estar asociados con distintas presentaciones clínicas (283,284).

Factores asociados al fracaso del tratamiento de tuberculosis

La cobertura del tratamiento antituberculoso es uno de los diez indicadores prioritarios para alcanzar los objetivos de la Estrategia Fin de la tuberculosis y ha aumentado del 51% en 2013 al 70% en 2017 (285,286). Sin embargo, la tasa de éxito del tratamiento antituberculoso ha disminuido del 86% en 2013 al 82% en

2016; en los casos de multidrogo y extremadamente resistente, la tasa de éxito sigue siendo baja: 55% y 34% en 2015 (195).

La lenta disminución general de la carga sugiere que los programas de tuberculosis, si bien reducen las muertes, son insuficientes para superar los factores relacionados con la pobreza, los modelos sugieren que, para evitar la transmisión, debemos proporcionar un tratamiento preventivo eficaz y rápido a la tuberculosis (287).

En un meta-análisis, la tasa de éxito entre el 2014 y 2019 para el tratamiento de la tuberculosis sensible a fármacos en adultos es de 80%; para aquellos con infección de VIH asociada, es de 70%, y en los pacientes con tuberculosis resistente es de 58% (195,288).

Se conoce que estos resultados mejoran con el uso de intervenciones de adherencia, como la educación y la orientación del paciente, vales de comida (289), intervenciones psicológicas, por lo tanto, los programas de control de la tuberculosis, para tener éxito en el tratamiento poco a poco están adoptando estos recursos (290).

La conversión del frotis de esputo en el segundo mes de tratamiento está asociado y es un factor predictivo de éxito del tratamiento (OR 2,7; IC del 95%: 1,5-4,8) (291). Sin embargo, la no conversión del frotis de esputo después de dos meses de tratamiento sigue siendo controvertida como predictor de resultados desfavorables debido a su baja sensibilidad y especificidad para identificar el fracaso del tratamiento (292).

Otros factores asociados a mejorar el fracaso al tratamiento han sido descritos como la estrategia de enviar recordatorios a los pacientes antes de la cita y de hacer

llamadas a las personas que pierden una cita (293), también se reporta que no solo el tratamiento directamente observado (DOT de sus siglas en Inglés) reduce en 55% la mortalidad específica a la tuberculosis (294) si no que también los pacientes que recibieron el DOT en su comunidad sin necesidad de ir a un establecimiento de salud mostraron mejores tasas de curación (295).

En otra revisión sistemática de Chaves y colaboradores reportan en el 2019 que los factores que favorecen el éxito en el tratamiento son el frotis de esputo negativo dos meses luego de iniciado el tratamiento (OR 2.7; 1.5-4.8), edad <65 años (OR 2.0; IC 95% 1.7-2.4) no beber alcohol (OR 2.0; IC 95% 1,6-2.4) y no tener infección de VIH (OR 1.9; IC 95% 1.6-2.5) (288,295–297).

Se conoce que la edad está asociada al fracaso al tratamiento, porque la edad reduce la producción de células B y T en la médula ósea y el timo y en consecuencia hay una función disminuida de los linfocitos maduros en los tejidos linfoides secundarios (298), este proceso es particularmente robusto en los jóvenes para generar un repertorio inmune diverso y llenar los compartimientos linfoides periféricos (299).

Por el contrario, la linfopoyesis primaria en los ancianos disminuye significativamente, como lo demuestra la involución del timo, las causas de esta reducción relacionada con la edad en el desarrollo de linfocitos son multifactoriales e incluyen cambios en el sistema inmune mediado por células y células progenitoras (300,301).

Dentro de los hábitos nocivos, no beber alcohol también es un predictor de resultados favorables del tratamiento (OR 2,0; IC del 95%: 1,6–2,4), el consumo de alcohol se ha asociado con el fracaso del tratamiento y una predisposición a los efectos adversos de las drogas, ya sea porque quienes consumieron alcohol omitieron más dosis durante el tratamiento de la tuberculosis o porque el alcohol puede afectar la respuesta inmune, lo que lleva al fracaso del tratamiento o una respuesta tardía tratamiento (302,303).

El alcohol interrumpe las vías de defensa mediada por células (304), impidiendo su recuperación de una lesión tisular (305). Según lo revisado, los efectos combinados del alcohol sobre la inmunidad innata y adaptativa (306) debilitan significativamente las defensas del huésped, lo que predispone a los bebedores crónicos a una amplia gama de problemas de salud, incluidas infecciones e inflamación sistémica (307).

Asimismo, el alcohol interrumpe la función ciliar en las vías aéreas superiores, deteriora la función de las células inmunes (macrófagos y neutrófilos alveolares) y debilita la función de barrera de los epitelios en las vías aéreas inferiores (308). A menudo, el daño pulmonar provocado por el alcohol no se detecta hasta que un segundo daño o comorbilidad, como una infección respiratoria, conduce a enfermedades pulmonares más graves que las observadas en personas que no beben alcohol (309).

Los no fumadores también tenían asociado una mayor probabilidad de éxito del tratamiento (OR 1,5; IC del 95%: 1,3–1,7) al parecer fumar afecta negativamente la respuesta bacteriológica y el resultado del tratamiento de la tuberculosis (310–312).

La asociación VIH-TB sigue siendo un desafío para la salud pública. Los estudios han identificado la coinfección como un factor de riesgo de resultados desfavorables en el tratamiento de la tuberculosis y la mayoría atribuye estos resultados a la alta mortalidad de estos pacientes, los pacientes VIH negativos tuvieron una mayor proporción de resultados favorables del tratamiento (OR 1,9; IC 95% 1,6-2,3), mientras que, en general, la tasa de éxito del tratamiento en los pacientes coinfectados fue baja (70,5%) (313–315).

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, los resultados son todavía contradictorios, en dos estudios en Georgia y Malasia no está asociado a buenos resultados (220,316), aunque en estudios previos se sugería que la diabetes se asociaba con resultados desfavorables del tratamiento de la tuberculosis (317,318).

En el caso del IMC, diversos estudios reportan asociación entre el IMC y el fracaso al tratamiento; así el IMC menor a 16 está asociado a la no conversión del cultivo de esputo dentro de 4 meses de tratamiento en pacientes tuberculosis multidrogo resistente (241); también hay reportes que IMC menor de 18 es un factor de riesgo para no lograr la conversión del cultivo de esputo dentro de 3 meses de tratamiento en pacientes tuberculosis multidrogo resistente (223,244). Sin embargo, no está bien documentado lo contrario, si es que el incremento del IMC (sobrepeso/obesidad) está asociado o es predictor del fracaso al tratamiento en la tuberculosis.

La observación de que el sobrepeso/obesidad es un estado inflamatorio explica en parte el hallazgo constante de que un IMC más alto está asociado con la protección contra la tuberculosis, pero plantea una serie de preguntas sin respuesta hasta la fecha. Dado el impacto esperado del sobrepeso/obesidad tanto en la

inmunidad innata como en la adquirida, ¿la protección está mediada por una reducción de la infección después de la exposición de los pacientes nuevos, en la progresión después de la infección, o ambas? Dado que una inflamación excesiva puede exacerbar el desarrollo de la tuberculosis severa, ¿la protección disminuye al incrementar el IMC de adecuado a sobrepeso/obesidad?

El presente estudio busca explorar, si el secuestro del sistema inmune del estado pro-inflamatorio crónico de bajo nivel o la pobre disponibilidad de las drogas anti tuberculosas por el incremento de la masa corporal, generados por el sobrepeso/obesidad están asociados a la falla al tratamiento de la TB caracterizado por la no conversión del cultivo en medio sólido a los 2 meses de iniciado el tratamiento o muerte.

Queremos comprobar si alguna de las dos vías o las dos en su conjunto, incrementan el riesgo de la no negativización del cultivo en medio sólido a los dos meses o el riesgo de muerte en los pacientes con sobrepeso/obesidad, según los resultados proponer agregar programas de control nutricional para mejorar el éxito en el tratamiento.

IV.2 Pregunta de Investigación Principal de la investigación 2:

¿Existe asociación entre el índice de masa corporal mayor a 25 kg / m² y la falla al tratamiento, en pacientes nuevos con tuberculosis en la ciudad de Lima, Perú?

IV.3 Hipótesis de la investigación 2:

Hipótesis primaria del estudio 2.

El sobrepeso/obesidad en pacientes nuevos con tuberculosis está asociado a la falla al tratamiento de la tuberculosis.

Hipótesis secundarias del estudio 2.

1. En los pacientes nunca tratados por tuberculosis, recientemente diagnosticados de tuberculosis, el sobrepeso/obesidad no permite controlar la tuberculosis por alguna de las dos vías: por el secuestro del sistema inmune o las pobres concentraciones de las drogas de primera línea, incrementando el riesgo de no negativización del cultivo en medio solido a los dos meses de iniciado el tratamiento.
2. El secuestro del sistema inmune por el estado proinflamatorio y las bajas concentraciones de los fármacos antituberculosos de primera línea debido al sobrepeso/obesidad, le permiten al *Mycobacterium tuberculosis* volver a crecer y poder mutar incrementando el riesgo de muerte durante el seguimiento del tratamiento de la tuberculosis.

Hipótesis exploratorias del estudio 2.

1. La obesidad (IMC igual o mayor a 30) incrementa el riesgo a la no negativización del cultivo en medio solido a los dos meses de iniciado el tratamiento.
2. La obesidad (IMC igual o mayor a 30) incrementa el riesgo a la resistencia a isoniazida.
3. La obesidad (IMC igual o mayor a 30) incrementa el riesgo a la resistencia a isoniazida y rifampicina, conocida como tuberculosis multi drogo resistente.

IV.4 Materiales y Métodos

IV.4.1 Diseño

1) Diseño del estudio primario, madre estudio EPI:

Los objetivos primarios del estudio madre fueron

Medir la transmisibilidad de tuberculosis drogo-resistente en comparación con tuberculosis drogo-sensible para estimar el riesgo relativo de infección en contactos domiciliarios expuestos a casos índices con TB drogo-resistente y con TB drogo-sensible, respectivamente. Esto refiere a aquellos contactos domiciliarios quienes tienen una prueba negativa de tuberculina al inicio del seguimiento.

Identificar los factores ambientales y de huésped asociados con desarrollar la enfermedad TB MDR/XDR después de la exposición a un caso índice.

Los objetivos secundarios del estudio madre fueron:

Evaluar el impacto en esta asociación de variables “confusoras” socio-demográficas y clínicas y también variables “modificadores de riesgo” incluyendo edad, sexo, co-morbilidades, infección VIH, y vacunación BCG.

Medir las asociaciones entre mutaciones de resistencia específicas y fenotipos incluyendo (i) perfil de resistencia, (ii) presentación clínica, y (iii) transmisibilidad.

Medir la tasa verdadera de recaída versus la tasa de re-infección en pacientes con cepas drogo-resistentes y drogo-sensibles utilizando métodos de la epidemiología molecular.

Identificar grupos de cepas específicas y/o polimorfismos genéticos que confieren drogo-resistencia que se sobre-representan entre los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* altamente drogo-resistentes.

Desarrollar un archivo de cepas de *M. tuberculosis* con fenotipos clínicos y epidemiológicos bien descritos, incluyendo perfiles de drogo-resistencia para análisis en estudios futuros.

Desarrollar una base de datos detallada que represente tendencias temporales de la TB drogo-resistente y la TB drogo-sensible en la cohorte del estudio para establecer parámetros de modelos de transmisión y de predicciones individuales

Los resultados (outcomes) primarios del estudio madre fueron:

El riesgo relativo de la infección con TB (por la prueba de tuberculina) en los contactos domiciliarios de casos índices tuberculosis drogo-resistente, comparado a los contactos domiciliarios de casos índices TB drogo-sensible. Un resultado positivo de la prueba de la tuberculina se considerará aquel donde la induración es igual o mayor a 10 mm.

El riesgo de la enfermedad TB MDR/XDR activa en los mismos dos grupos, y factores ambientales y microbianos/genéticos asociados con la enfermedad en desarrollo. La enfermedad activa se define como la

presencia de bacilos verificada por un resultado positivo de baciloscopía o el crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivo.

Los resultados (outcomes) secundarios del estudio madre fueron:

El riesgo relativo de mutaciones específicas de resistencia en el caso índice entre grupos de (1) contactos domiciliarios que enferman con TB con la misma cepa *M. tuberculosis* (pareada por “fingerprint”) del caso índice, comparado a aquellos contactos domiciliarios que no enferman con TB; y (2) casos índices cuyos contactos domiciliarios hacen o no hacen una conversión de su prueba tuberculina de negativo a positivo.

El riesgo relativo de recaída y de re-infección entre pacientes con cepas de TB drogo-resistente comparado a pacientes con cepas de TB drogo-sensible.

Identificar grupos de cepas específicas y/o polimorfismos genéticos que confieren drogo-resistencia que se representan en exceso entre los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* altamente drogo-resistentes.

Factores de riesgo microbianos y de huésped para cepas agrupadas versus no agrupadas.

El estudio madre EPI fue un estudio prospectivo de cohorte y un estudio casos y controles anidado, con un periodo de enrolamiento de 36 meses consecutivos. Se enrolaron dos tipos de participantes: (1) pacientes que por el diagnóstico rutinario reciben un diagnóstico de TB activa (casos

índices), y (2) las personas que viven en los domicilios de estos pacientes (contactos domiciliarios).

Las personas con síntomas de TB activa que típicamente acuden a los IPRESS del MINSA. Conociendo que de todas las personas con síntomas que acuden a los establecimientos para que se les haga la prueba de TB. El diagnóstico y tratamiento de tuberculosis son sin costo en todos los establecimientos de salud donde se llevó a cabo este estudio.

Aproximadamente el 2% tienen un resultado de baciloscopía positiva en la muestra de esputo, indicando la presencia de una TB activa. Este es uno de los grupos al que se les invitó a participar en el estudio.

Específicamente, se obtuvo el consentimiento informado de posibles participantes de 18 años o mayor. Para posibles casos índices de 16 o 17 años, se obtuvo el consentimiento informado de un padre o apoderado, y también se obtuvo el asentimiento informado del menor de edad que es el potencial participante.

Independientemente de este estudio, las personas con TB iniciaron un esquema de tratamiento para TB en el establecimiento de salud.

Un miembro del equipo del estudio visitó el domicilio del posible caso índice (con baciloscopía positiva) e invitó a todos aquellos que viven en ese domicilio a que participen en el estudio. Si el posible caso índice tuvo un resultado de baciloscopia negativa se esperó el resultado positivo del cultivo para definir su enrolamiento, junto al de sus contactos.

En los contactos domiciliarios, se obtuvo el consentimiento informado de las personas de 18 años a más. Para aquellos menores de 18 años, se obtuvo el consentimiento informado de un padre o apoderado. Para aquellos que tienen entre 8-17 años, también se obtuvo el consentimiento informado del menor de edad que es el participante elegible.

Aquellos miembros de los domicilios que aceptaron participar formaron parte de la cohorte expuesta de este estudio. Se hizo un seguimiento de 12 meses a los miembros de esta cohorte para evaluar si ocurrió una nueva infección.

En el estudio EPI, se buscó enrolar casos índices de establecimientos de salud de alta carga de tuberculosis y TB-MDR, en tanto que sólo se recopiló datos básicos (demográficos y de laboratorio) de los casos de tuberculosis diagnosticados en el resto de establecimiento de salud.

Además de las actividades descritas, se realizó un estudio de casos y controles anidado que evaluó el impacto de la deficiencia de micronutrientes y de otras comorbilidades en el desarrollo de la TB drogo-sensible, multidrogo resistente, y con resistencia extensiva.

La duración de la participación de los casos índices fue mínimo 30 meses y máximo de 48 meses; mientras que en los contactos domiciliarios la duración de la participación máxima fue de 12 meses.

Dado que, en el Perú, las pruebas diagnósticas y el tratamiento para la tuberculosis son sin costo, el estudio EPI realizó algunas modificaciones a los procedimientos descritos en el anexo 1 para diferencias de los que se siguen rutinariamente en los IPRESS del MINSA.

2) Diseño del estudio de la investigación 2:

El objetivo principal de la investigación número 2 es determinar si el IMC tomado en la visita basal del estudio madre EPI – está asociada a la respuesta deficiente al tratamiento o pobre resultado al tratamiento de la tuberculosis (cultivo de esputo positivo a partir del 2do mes de tratamiento) que además incluye muerte.

Los datos de la respuesta deficiente al tratamiento son tomados de las visitas de seguimiento del estudio madre EPI. El diseño de la investigación número 2 es análisis secundario, descriptivo, de datos longitudinales de las visitas de seguimiento.

IV.4.2 Población y Diseño muestral

IV.4.2.1 Población

1) Población del estudio primario EPI:

La población del estudio incluyó a pacientes con tuberculosis diagnosticados por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del MINSA y que vivían en alguno de los distritos de Lima seleccionados por el estudio, y los miembros de los domicilios de esos pacientes con tuberculosis.

Los participantes del estudio fueron dos grupos: (Grupo A) casos índices y (Grupo B) aquellas personas que viven en los domicilios del caso índice de tuberculosis (contactos domiciliarios). Cuando se establece que el caso índice tiene tuberculosis activa, se les invitó a esa persona y a los miembros de su domicilio.

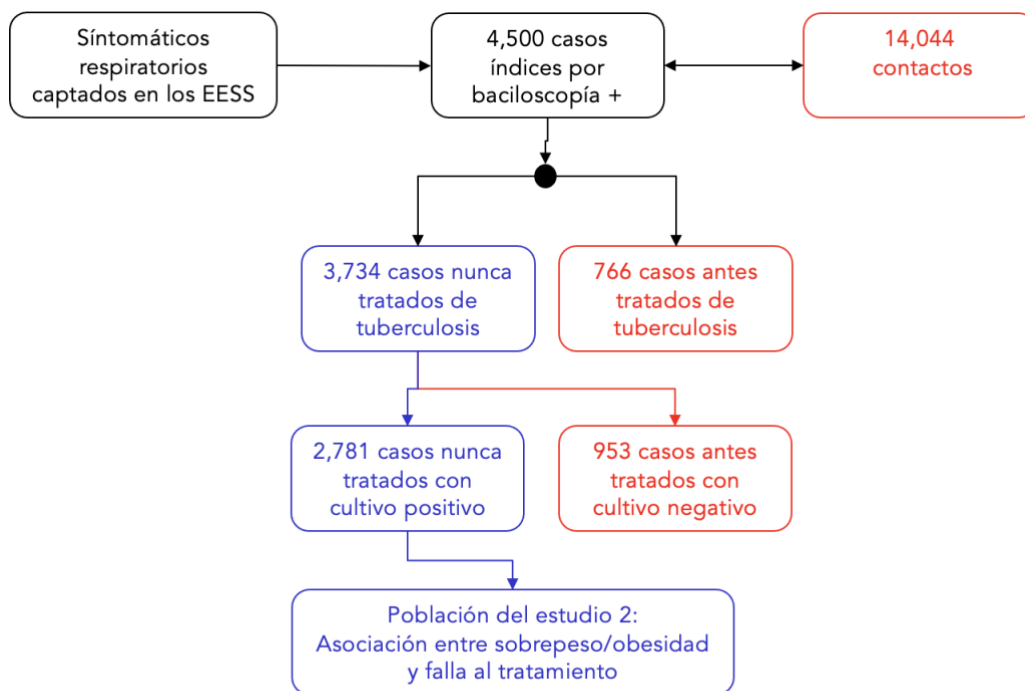
Los participantes del estudio EPI fueron contactados en los centros y puestos de salud de los siguientes distritos de Lima Norte, Centro, y Este; desde el 2007 al 2014, ellos fueron captados de estos establecimientos de salud pertenecientes la DISA Lima Ciudad y DISA Lima Este.

2) Población del estudio de la investigación 2:

Los participantes de la investigación número 2 son todos los pacientes enrolados en el estudio EPI.

En este análisis secundario la investigación número 2, no se va a incluir los datos de los contactos domiciliarios, solo de los casos índices con nunca tratados por tuberculosis.

Figura 6. Diagrama de flujo del estudio principal y el estudio 2



No analizado en rojo, ¹Cultivo a *Mycobacterium tuberculosis*

IV.4.2.1.1 Criterios de inclusión

1) Criterios de inclusión del estudio EPI:

a. Casos índices:

- i. Participante con muestra de esputo con bacilos ácido-alcohol resistente por la tinción de Ziehl-Neelsen, o muestra con crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivo

- ii. 16 a más años
- iii. Residir en uno de los distritos del estudio
- iv. Consentimiento informado personal o del padre o apoderado

b. Contactos domiciliarios:

- i. Residir en el domicilio del caso índice
- ii. Consentimiento informado personal o del padre o apoderado, para menores de edad (16 a 18 años).

2) Criterios de inclusión de la investigación 2:

a. Casos índices:

- i. Participante con muestra con crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivo
- ii. 16 a más años
- iii. Residir en uno de los distritos del estudio
- iv. Consentimiento informado personal o del padre o apoderado
- v. Nunca haber sido tratado por tuberculosis

b. Contactos domiciliarios:

No se va a usar datos de contactos domiciliarios.

IV.4.2.1.2 Criterios de exclusión

3) Criterios de exclusión del estudio EPI:

a. Casos índices y contactos domiciliarios:

- i.* Participante en que no se pudo aislar del *M. Tuberculosis* según las pruebas de laboratorio del estudio.

4) Criterios de exclusión de la investigación 2: Ninguno.

a. Casos índices:

- ii.* Participante en que no se pudo aislar del *M. Tuberculosis* en cultivo.

IV.4.3 Muestreo

IV.4.3.1 Tipo de muestreo

De acuerdo con la norma nacional de tuberculosis, el diagnóstico y tratamiento de tuberculosis son gratuitos en todos los centros de salud del MINSA donde se llevó a cabo este estudio (247).

Utilizando los datos publicados por la ESN-PCT se calculó el tamaño de muestra para el estudio EPI. En el año 2006, en los 124 centros de salud, en donde se realizó el estudio se identificaron 2,711 pacientes con TB pulmonar con baciloscopía positiva. Se consideró la existencia de 20% de casos nuevos con cepas resistentes a uno o más fármacos, de los cuales aproximadamente 10% fueron cepas de tuberculosis multidrogo resistente. Asimismo, basados en otros trabajos anteriores (248). Además, se consideraron un rango de supuestos para parámetros claves para la estimación del tamaño de muestra:

- Número de casos estimados de TB multidrogo resistente en casos nuevos de TB = 0.10
- Número promedio de contactos en cada domicilio = 5
- Incidencia estimada de tuberculosis en contactos domiciliarios = 0.05 por 100,000 personas

Así, con un poder del 80% se estimó un tamaño de muestra de 4,000 casos índices, para detectar una diferencia del 25% entre las tasas de infección, con un alfa de 0.05 para las pruebas de hipótesis de una cola.

IV.4.4 Procedimientos del estudio

IV.4.4.1 Preparación

Las preparaciones del estudio incluyeron diversos entrenamientos entre pares (de un mismo grupo) o en forma general. En cada entrenamiento, se realizaron los pilotos de cuestionarios, procesos, y procedimientos del estudio, en donde participaron personal del MINSA y SES. A lo largo de 3-6 meses previos al inicio del estudio, durante el proceso regulatorio y de autorizaciones, se realizó la carga de todos los cuestionarios del estudio EPI en el sistema de información OpenMRS (open-source electronic medical record platform) (249), y la compra de los insumos de laboratorio y farmacia.

IV.4.4.2 Tamizaje y enrolamiento

1) Tamizaje:

En la visita del participante al establecimiento de salud se evaluaba si el participante cumplía con los criterios del estudio; de ser así, se le realizaba el consentimiento informado y la obtención de una muestra de esputo. Si el participante tenía una baciloscopia positiva, el enrolamiento del caso índice al estudio se realizaba de forma inmediata. Si el participante tenía una baciloscopia negativa, el enrolamiento del caso índice al estudio dependía del resultado del cultivo.

2) Enrolamiento:

El tiempo para completar el enrolamiento era de 90 días, iniciándose en el establecimiento de salud. Durante el enrolamiento un miembro del equipo del estudio obtenía el consentimiento informado de los participantes, completaba el cuestionario, y recogía las muestras de esputo y sangre. Adicionalmente, se realizaba el descarte de VIH y la toma de la radiografía de tórax. Cada caso enrolado fue registrado en el sistema de información del estudio EPI, OpenMRS, para obtener el código de identificación para el estudio que fue asignado antes del enrolamiento y en forma correlativa, este código fue el principal identificador en todo el estudio, fue usado para el registro de los formularios en papel y fue usado para ingresar en la base de datos de Open MRS tanto en la visita de enrolamiento como en las visitas de seguimiento, las cuales fueron 2 visitas de seguimiento cada tres meses posterior al enrolamiento y una visita de cierre también a los 3 meses del ultimo seguimiento.

IV.4.4.3 Recolección de datos

IV.4.4.3.1 Cuestionarios

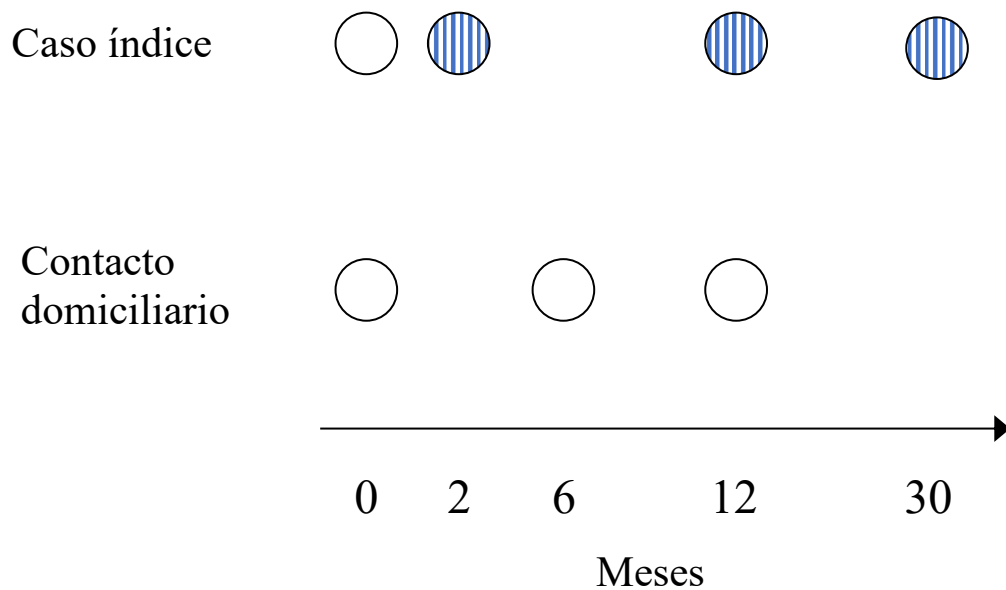
Un cuestionario con 16 secciones fue aplicado en un solo momento a cada uno de los casos índices y sus contactos por un personal entrenado, de cada

cuestionario las siguientes secciones o temas son las seleccionadas para este nuevo análisis:

- Características demográficas, signos y síntomas de tuberculosis activa, indicadores de estado socioeconómico, comorbilidades incluyendo infección VIH, diabetes mellitus (auto-reportado), hábitos nocivos (consumo del alcohol y cigarrillos).
- Información acerca de los resultados de las placas radiográficas y resultados de las pruebas de respuesta al tratamiento y resultados de baciloscopia y cultivo.

La aplicación del cuestionario fue de la siguiente manera; se aplicó a los casos índices en el mes 0, mes 2, mes 12 y mes 24; mientras que a los contactos domiciliarios se les aplicó en el mes 0, y mes 6, mes 12, figura 7.

Figura 7. Aplicación del cuestionario en el estudio EPI por población y mes de visita.



Los círculos rayados muestran los grupos de casos índices de las visitas 2, 12 y 30 que fueron incluidos en la investigación número 2. Los círculos sin raya son los otros grupos de pacientes que tiene el estudio EPI, que para la investigación número 2 no fueron usados.

Para el caso específico de la investigación número 2, nosotros vamos a tomar los datos del mes 2, 12 y 30 de los casos índices.

El estudio seleccionó al sistema de información OPenMRS (249) para el ingreso de los datos, previo al ingreso de datos en el sistema OPenMRS, se realizó de forma estándar el control de calidad de lo colectado (revisión de errores y consistencia de la información).

Los datos que tenían alguna observación fueron separados para una revisión por un equipo de administradores de datos. Para mantener un flujo constante para registrar los datos de los pacientes, se estableció un flujo de captura del dato, control de calidad, registro en OpenMRS y doble control por doble digitación de los registros, por otro equipo de administradores de datos.

La ubicación/dirección del paciente se capturó usando la localización geográfica de las coordenadas Universal Transversal Mercator (UTM, siglas en inglés) tomando como referencia el elipsoide WGS84, capturados por un equipo que usa el sistema de posicionamiento global, estos equipos fueron previamente validados, implementados y piloteados. Toda la información de los cuestionarios y los puntos UTM fueron registrados en OpenMRS, de donde se exportó el contenido 3 veces a la semana al equipo de investigadores y analistas localizado en Boston, EE. UU.

La mejor forma para manejar los datos faltantes es prevenir antes del estudio y recolectar los datos cuidadosamente, para ello el estudio tomó en cuenta lo siguiente:

1. Primero, el diseño del estudio se limitó a la recopilación de datos de quienes participan en el estudio. Recopilando solo la información esencial en cada visita y desarrollando formularios de recojo de datos fáciles de usar.
2. Segundo, antes del inicio del estudio, se desarrolló documentación para el estudio como el manual de operaciones, que incluye los métodos para seleccionar a los participantes, el protocolo para capacitar a los investigadores y los participantes, los métodos para comunicarse entre los investigadores o entre los investigadores y los participantes, la implementación del tratamiento y el procedimiento para recopilar, ingresar y editar datos.

3. Tercero, antes del inicio del tamizaje, se impartió una capacitación para instruir a todo el personal relacionado con el estudio sobre todos los aspectos del estudio, como la inscripción de participantes, la recopilación y el ingreso de datos, y la implementación del tratamiento o intervención.
4. Cuarto, se realizó un pequeño estudio piloto, esto ayudó a identificar los problemas inesperados que probablemente ocurran durante el estudio, reduciendo así la cantidad de datos faltantes.
5. Quinto lugar, el equipo del estudio estableció el nivel inaceptable de datos faltantes que fue menor al 5%.

Es posible que a pesar de todas esas consideraciones se puedan tener una cantidad considerable de datos faltantes en el estudio. Para ello, usaremos la técnica para manejar los datos faltantes por métodos de análisis de datos que sean robustos a los problemas causados por los datos faltantes. Este método de análisis fue considerado robusto para los datos faltantes cuando existe la confianza de que las infracciones leves a moderadas de los supuestos producirán poco o ningún sesgo o distorsión en las conclusiones extraídas de la población (250).

IV.4.4.3.2 Muestras biológicas

En el estudio EPI se tomaron las siguientes muestras:

(3) Muestras de esputo de los casos índices que habían recibido un diagnóstico de tuberculosis activa a través del proceso rutinario de los IPRESS del MINSA que participaron en el estudio.

(4) Muestras de sangre de los casos índices, por ejemplo, para el tamizaje de VIH.

IV.4.4.4 Procesamiento de muestras biológicas

El estudio EPI contó con dos laboratorios: el laboratorio del MINSA y el laboratorio de la ONG Socios En Salud, en los cuales se realizaron distintas evaluaciones dependiendo de la sede.

Las evaluaciones que se analizan en este estudio fueron realizadas por el Ministerio de Salud:

- Cultivos bacteriológicos: Los sedimentos de la muestra de esputo que fueron almacenados entre 2-8°C, descontaminados y concentrados, siguiendo el método de Petroff, (251) se utilizaron para la detección de la tuberculosis activa. Para la baciloscopia y el cultivo, se inocularon en 2 tubos con tres tipos de medios: medio Lowenstein-Jensen, medio Ogawa o placas con medio MODS. Los medios de cultivo inoculados fueron incubados a 37°C hasta que se observó el crecimiento bacteriano, examinando cada cepa para documentar su morfología y pigmentación. El cultivo se deshecho,

en los casos de contaminación o falta de crecimiento de colonias hasta el día 60.

- Identificación del *Micobacterium tuberculosis*: La identificación del *M. tuberculosis* se hicieron en el laboratorio referencial nacional del Perú. Esta identificación fue confirmada por la morfología de las colonias y por los resultados de las pruebas de nitrato reductasa y la producción de niacina.

IV.4.4.5 Supervisión y monitoreo de actividades

La División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del NIH, realizó visitas trimestrales de supervisión para verificar que el estudio EPI cumplía con las normas regulatorias, incluyendo las regulaciones de buenas prácticas clínicas y de protección de sujetos humanos. Durante las visitas se revisaron los aspectos regulatorios del estudio juntamente con las agencias del MINSA: Instituto Nacional de Salud, Dirección de Salud, y Dirección General de Medicamentos.

IV.4.5 Variables de estudio

IV.4.5.1 Variable desenlace (dependiente) y covariable principal

(independiente)

- Definición conceptual:
 - Índice de Masa Corporal (Variable independiente): El IMC es una medida calculada entre el peso y la estatura al cuadrado de un individuo. El IMC mide la grasa corporal indirectamente, tiene una correlación con mediciones de la grasa corporal. El IMC es una alternativa para mediciones de la grasa corporal. El IMC es un indicador fácil de realizar para detectar categorías de peso.
 - Respuesta deficiente al tratamiento (Variable dependiente): Es el caso con cultivo de esputo positivo a partir del 2do mes de tratamiento. Este también es un dato longitudinal, tomado de tres visitas de seguimiento o conocido como pobre resultado al tratamiento de seguimiento. Otros resultados negativos, considerados en este estudio como respuesta deficiente al tratamiento que se van a incluir son:
 - Muerte a los 2, 12 o 30 meses de inicio del tratamiento
- Definición operativa:
 - El indicador de sobrepeso a usar en este estudio es el IMC igual o mayor a 25, para la variable independiente.

- El indicador de respuesta deficiente al tratamiento está definido tanto por:
 - El caso que no logra conversión bacteriológica a partir del segundo mes de tratamiento por cultivo
 - Muerte a los 2, 12 o 30 meses de inicio del tratamiento.
- Medición y recolección del dato
 - La variable independiente (IMC), fue medida con una balanza comercial calibrada y por un tallímetro para personas adultas, la medición fue realizada por personal de salud capacitado en esta medición.
 - La variable dependiente, respuesta deficiente al tratamiento de la tuberculosis, fue medida por cultivo, para ello se usaron 2 tubos con tres tipos de medios: medio Lowenstein-Jensen, medio Ogawa y placas con medio MODS. Los medios de cultivo inoculados fueron incubados a 37°C hasta que se observó el crecimiento bacteriano, examinando cada cepa para documentar su morfología y pigmentación hasta 60 días. El cultivo se deshecho, en los casos de contaminación o falta de crecimiento de colonias hasta el día 60. También por el reporte de muerte reportado en el formato de recolección de datos vitales de seguimiento.
- Fortalezas:
 - La variable IMC es un indicador que se correlaciona con la grasa corporal. Como es un indicador práctico y sencillo de medir se ha

realizado en las 4,500 personas a nivel basal. Dado que es un estudio longitudinal, es importante tener un dato de IMC basal para saber si este IMC este asociado a resultados en este caso desfavorables al tratamiento en los próximos meses una vez que se ha iniciado el tratamiento.

- La variable respuesta deficiente al tratamiento de la tuberculosis incluye dos variables que describen bien lo desfavorable del tratamiento para un paciente, falta de negativización, y el evento de muerte. Estos dos eventos, son objetivos, se recolectan durante el seguimiento y se realizaron en todos los pacientes en seguimiento. A los pacientes con tuberculosis sensible también se les verificó la supervivencia y el cultivo a los 12 y 30 meses, estos resultados contribuyeron al análisis. Por lo cual, si un paciente con tratamiento de primera línea para TB susceptible a fármacos anti tuberculosos tenía un cultivo positivo a los 12 meses o había fallecido antes de los 30 meses, este dato contribuyó a la evaluación de la respuesta deficiente al tratamiento de la tuberculosis.

- Debilidades:

- La variable IMC, ha sido recolectadas al 100% en la visita basal o visita de enrolamiento, luego ha sido mal colectada en las siguientes visitas, porque no era un objetivo del proyecto madre EPI, evaluar el seguimiento del IMC. Esto no hace perjuicio al objetivo del estudio 2, porque en un estudio longitudinal, lo importante es que la variable dependiente sea medida al inicio del seguimiento y la

variable independiente (outcome) sea medida más de una vez para conocer si hubo efecto del IMC basal en el resultado del tratamiento, el cual va a ser medido en las siguientes visitas de seguimiento.

- El indicador de respuesta deficiente al tratamiento de la tuberculosis es medido a los 2 meses, justo al cambio de fase de tratamiento luego a los 12 y 30 meses para los casos de tuberculosis (tuberculosis sensible o tuberculosis con alguna resistencia).
- Periodo en los que son medidos:
 - La variable IMC es medida al 100% solo en el enrolamiento.
 - La variable de respuesta deficiente al tratamiento de la tuberculosis es medida a los 2 meses para toda tuberculosis, y a los 12 y 30 meses de seguimiento para los casos de TB-MDR.
- Tipo de variable y de su escala de medición
 - IMC: variable numérica, independiente, continua. Para proceso de hacer operativa esta variable se categorizó en 4 categorías: debajo de 18.5, de 18.5 a 24.9, de 25 a 29.9, y de 30 a más. En esta operacionalización esta variable se convierte en una variable categórica, politómica, de escala ordinal.
 - Respuesta deficiente al tratamiento: variable categórica, dependiente, dicotómica, de escala dicotómica.
- El instrumento del cual proviene el IMC es del Formulario de Recojo de Datos del estudio EPI para medidas antropométricas, este instrumento fue aplicado por enfermeras entrenadas en la medición de este parámetro. La resistencia proviene de los datos que arroja las pruebas PSD (260) . Los

datos de muerte vienen de otros formularios de recojo de datos de seguimiento.

- Describir la validez y confiabilidad del proceso de medición de la variable, según la literatura o datos disponibles
 - IMC de seguimiento: Esta variable funciona bajo ciertos supuestos de población que no es fisiculturista (donde el IMC es más alto, porque la grasa pesa menos que el músculo), para población que no es mayor de 65 años (esta población tiene un cambio en la cantidad de músculo y grasa que altera la medida del IMC) y población de niños (la escala de IMC no aplica a niños porque tienen otra escala).
 - Respuesta deficiente al tratamiento de seguimiento: Esta variable depende totalmente de la experiencia del laboratorista, dado que se evalúa el número de colonias desarrolladas, solo podría haber error al interpretar el resultado, siguiendo la norma técnica nacional de prevención y control de la tuberculosis (247). El cultivo se deshecho, en los casos de contaminación o falta de crecimiento de colonias hasta el día 60.
- Las recategorizaciones o transformaciones aplicadas a las variables
 - La variable independiente va a ser transformada de variable continua numérica a una variable categórica, politómica, ordinal. Para este proceso de hacer operativa esta variable se categorizó en 4 categorías: debajo de 18.5, de 18.5 a 24.9, de 25 a 29.9, y de 30 a más. En esta operacionalización esta variable se convierte en una variable categórica, politómica, de escala ordinal.

- La variable dependiente de respuesta deficiente al tratamiento es una variable compuesta. Para este proceso de hacer operativa esta variable se categorizó las tres variables y se opta por la presencia de cualquiera de estas opciones.
 - Cultivo a los 2 meses, se unen en una sola categoría de respuesta deficiente al tratamiento (Si y No).
 - Muerte a los 2 meses de inicio del tratamiento (Si y No).
- El formato final de la variable, y sus valores posibles
 - IMC de seguimiento queda como variable categórica, con estas categorías:
 - IMC menor a 18.5
 - IMC de 18.5 a menos de 25
 - IMC de 25 a menos de 29 (conocido como sobrepeso) (262)
 - IMC de 30 a más (conocido como obesidad)
 - El respuesta deficiente al tratamiento de seguimiento queda como una variable categórica, con estas categorías:
 - Respuesta deficiente al tratamiento
 - No respuesta deficiente al tratamiento

Variable independiente: Expresada como categoría de IMC ≥ 25 de seguimiento.

Variable obtenida por medición antropométrica del participante por un personal de enfermería con una balanza y tallímetro.

Variable dependiente: Respuesta deficiente al tratamiento de seguimiento.

Variable obtenida por la presencia de algunas de estas variables

- Cultivo a los 2 meses de inicio del tratamiento.
- Muerte a los 2 meses de inicio del tratamiento.
- Síntomas, signos y hallazgos de severidad de la tuberculosis: Tos, tos con sangre, duración de síntomas, pérdida de peso, respiración entrecortada, cavidad en la radiografía de tórax, sudoración nocturna, fiebre y días con fiebre.

IV.4.5.2 Otras covariables relevantes

Las covariables relevantes a este estudio, son también del mes 2, 12 y 30, es decir son del seguimiento y son las siguientes:

Estatus de VIH: participa como una variable de confusión, tomada en el enrolamiento con una prueba ELISA y una prueba confirmatoria, se categorizo como (Si/No) infección de VIH, se siguió el algoritmo de diagnóstico del Ministerio de Salud.

Estatus de tener diabetes mellitus, participa como una variable de confusión, aunque en este estudio fue evaluado por el médico en el

enrolamiento por anamnesis y anotada en un cuestionario, no fue realizado por una prueba de glucosa, se categorizo como (Si/No) antecedente de diabetes mellitus tipo 2.

Estatus de beber: participa como una variable de confusión, se evaluó por anamnesis por el médico y anotado en un cuestionario, se colectó en tres categorías: No bebe, bebe socialmente, bebe intensamente, para este estudio se volvió a recategorizar las dos variables bebe socialmente, bebe intensamente en (Si/No) bebe alcohol.

Estatus de fumar tabaco (tabaquismo): participa como una variable de confusión, se evaluó por anamnesis por el médico y anotado en un cuestionario, se colectó en tres categorías: No fuma, fuma socialmente, fuma intensamente, para este estudio se volvió a re categorizar las dos variables fuma socialmente, fuma intensamente en (Si/No) suma tabaco intensamente.

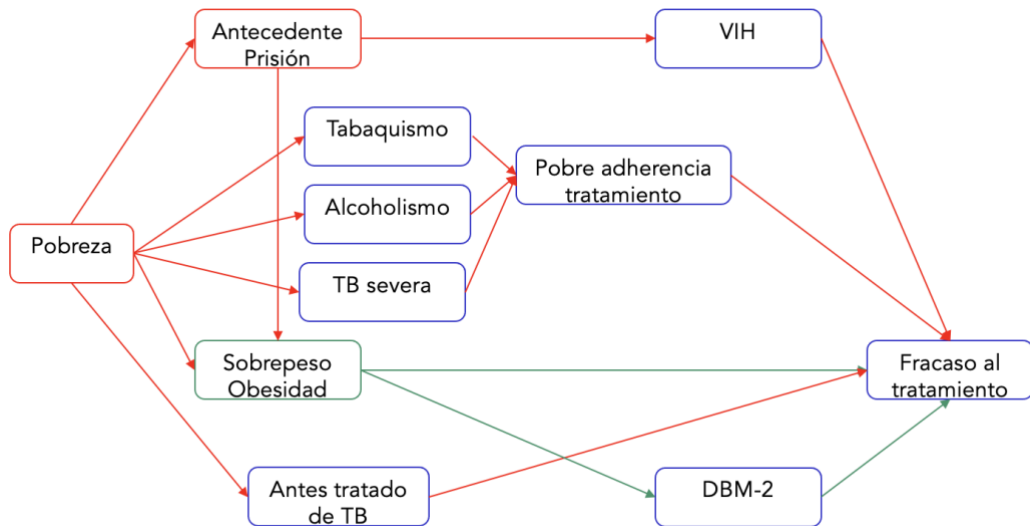
Estatus de pobreza, calculada por otras 13 variables sociodemográficas, ver cálculo en el anexo 4.2.

Antecedente de haber estado en prisión, se evaluó por anamnesis por el médico y anotado en un cuestionario, se categorizo como (Si/No) antecedente de prisión.

Severidad de la tuberculosis, participan como una variable de confusión, se evaluaron por el médico durante el enrolamiento en la anamnesis y en la evaluación clínica.

IV.4.5.3 Gráfico acíclico dirigido 2 (DAG)

Figura 8. DAG de asociación entre sobrepeso/obesidad y falla al tratamiento



IV.4.6 Procesamiento y análisis estadístico

El plan de análisis de este estudio está en función a la hipótesis principal del estudio de investigación 2: Si el incremento del IMC predice a la respuesta deficiente al tratamiento.

Para ello se ha determinado hacer tres tipos de análisis:

Análisis descriptivo

Se usó el set de datos específico del estudio madre EPI que incluía los casos con nunca tratados por TB, de ellos se describe las características demográficas de los participantes; se calculó para cada variable categórica, las frecuencias relativas y sus porcentajes; se calculó para las variables continuas, las medidas de tendencia central (media, mediana, rango) y las medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil), estas características son descritas en la tabla 13.

Análisis inferencial – bivariado

Se realizó el análisis exploratorio entre las variables dependiente e independiente, como también con las covariables para buscar asociación con pruebas estadísticas – cada uno fue seleccionado según los supuestos (distribución normal, dato continuo o dato categórico). Se tomó como referencia un intervalo de confianza del 95%, un error estándar de 0,05, y un nivel significancia de dos colas menor de 0,05 para rechazar o aceptar la hipótesis nula.

Análisis multivariado

La magnitud de la asociación se estimó por el cálculo de los riesgos relativos crudos (RR) y los riesgos relativos ajustados para cada variable, el cálculo de riesgos relativos ajustados. Los cuales se realizaron usando modelos multivariado de regresión múltiple como el Modelo Lineal Mixto para mediciones repetidas en el tiempo, se uso la familia binaria, porque queremos calcular la aparición de un evento (la respuesta deficiente al tratamiento a los 2, 12 y 24 meses).

En el desarrollo del modelo multivariado consideraramos el uso de efectos aleatorios, porque los distritos actúan como agrupaciones que generan interceptos aleatorios por cada distrito, dado que existe correlación entre el resultado (outcome) y el distrito. Dado que el número de efectos aleatorios es igual al número de niveles que tiene el término fijo del modelo o a 1. En este caso solo se incluyó un efecto aleatorio inducido por los distritos sobre el modelo.

Para generar el modelo usando las mediciones repetidas en el tiempo, consideramos la estructura de covarianza residual, usando la matriz de correlación. Si las varianzas son distintas revisamos la heteroscedasticidad. Dado que existe correlación residual entre las observaciones que comparten el mismo valor del criterio de agrupamiento dentro del paciente, (el distrito). Entonces, la matriz de covarianza residual fue una matriz diagonal por bloques.

Asimismo, en el desarrollo del Modelo Lineal Mixto consideramos el uso de efectos aleatorios, porque los distritos actúan como agrupaciones que generan interceptos aleatorios por cada distrito, dado que existe correlación entre el resultado (outcome) y el distrito.

Para modelar, probamos modelos con diferentes covarianzas, combinando apropiadamente estructuras de correlación residual, heteroscedasticidad y efectos aleatorios, en este ejercicio reportamos los RR crudos con sus intervalos de confianza al 95%, también los RR ajustados.

Para el cálculo de los RR ajustados, modelamos inicialmente con las variables que a priori están asociadas al evento de interés, luego agregamos al modelo las variables predictoras que están independientemente asociadas al evento de interés.

Nuestra evaluación de variables de confusión fue medida observando la diferencia entre el tamaño de efecto en el RR crudo y en el RR ajustado. Si estos son casi iguales, no hubo confusión, pero si la diferencia entre los dos fue importante, determinamos confusión. Finalmente, usamos el $p \leq 0,05$ del test de wald del modelo para determinar si es estadísticamente significativa la PR de la variable de interés para la falla al tratamiento.

IV.4.7 Tamaño de muestra y Potencia estadística

Al tratarse de un análisis de base de datos secundario con datos previamente recolectados, realizamos el cálculo de la potencia estadística para evaluar la hipótesis de investigación.

Los datos fueron obtenidos aleatoriamente, todos fueron datos individuales obtenidos en un diseño tipo cohorte prospectiva, las variables evaluadas fueron datos categóricos, de tipo nominal y ordinal.

El cálculo de la potencia estadística tuvo los siguientes supuestos:

Porcentaje de respuesta deficiente al tratamiento en pacientes con tuberculosis (264,319): 6.25%

Tamaño del efecto a detectar: 0.2

Diferencia a detectar de la respuesta deficiente al tratamiento en tuberculosis por categoría de IMC:

5%

Nivel de confianza: 95%

Potencia: 80%

Código Stata para el cálculo

```
power twoproportions 0.06 0.11, test(chi2) n(1000)
nratio(0.2) continuity
```

Para obtener un poder de 99.8%, un nivel de significancia del 95% para detectar un tamaño mínimo del efecto detectable de 0.2 en una muestra de 1,000 participantes, al menos necesito N1= 833 no expuestos y N2= 166

expuestos, como vamos a incluir modificación de efecto vamos a multiplicar el tamaño de muestra por 2, así necesitamos $N_1 = 1,666$ no expuestos y $N_2 = 332$ expuestos.

Dado que el set de datos contiene 2,264 no expuestos y 517 expuestos, se observa que esta muestra es suficiente para contrastar una hipótesis de dos colas, hacer inferencia con una potencia de 80% con un nivel de confianza del 95%, – resultados del cálculo de potencia usando la aplicación SATA versión 16 (265).

IV.5 Resultados

IV.5.1 Enrolamiento y muestra de estudio

El estudio evaluó los datos de 3,734 nuevos casos de tuberculosis. Del total de 3,734 nuevos casos índice, 953 casos tuvieron cultivos negativos en su visita basal, considerando una población de seguimiento en el estudio de 2,781 nuevos casos índice con cultivo positivo. De los 2,781, 592 abandonaron por diversos motivos, 150 fallecieron en el seguimiento y solo 2,039 finalizaron el seguimiento hasta el final de sus visitas.

IV.5.1.1 Características sociodemográficas de la población de estudio

Las características sociodemográficas de la población se indican en la tabla 13. De acuerdo con la distribución de la edad, esta es reportada en mediana y rango.

Tabla 13 – Características sociodemográficas de la población de estudio

Características	n (%) / mediana (rango)
Edad (años)	27 (15-94)
<18	211 (7.55)
18-24	937 (33.69)
25-44	1026 (36.89)
45+	607 (21.83)
Sexo	
Femenino	1667 (59.94)
Masculino	1114 (40.06)
Score de pobreza ¹	
Baja	911 (33.85)
Mediana	875 (32.52)
Alta	905 (33.63)
Antecedente de prisión	
No	2654 (86.89)
Si	96 (3.49)

¹ Medición de pobreza, cálculo y categorización en el anexo 4.2.

IV.5.1.2 Características del IMC, hábitos nocivos, antecedentes clínicos y resultados de laboratorio

De los 2,781 casos índice, 411 (14.98%) tenían un IMC igual o mayor a 25, 86 (3.15%) tenían infección de VIH, 154 (5.61%) reportaron tener diabetes mellitus tipo 2, y 832 (30.91%) tenían algún tipo de resistencia (Mono resistencia, poli resistencia y resistencia a isoniacida y rifampicina), Tabla 14.

Tabla 14 – Características del IMC, hábitos nocivos, antecedentes clínicos y resultados de laboratorio de la población de estudio.

Características		n (%)
IMC Basal	Bajo de peso (<18.5)	359 (13.09)
	Normal (18.5-24.9)	1973 (71.93)
	Sobrepeso (25-29.9)	352 (12.83)
	Obesidad (30+)	59 (2.15)
Fuma tabaco	Social/Intenso	69 (2.54)
Bebe alcohol	Social/Intenso	1122 (42.05)
Estatus de VIH	Positivo	86 (3.15)
Diabetes Mellitus tipo 2 ¹	Si	154 (5.61)
Prueba de sensibilidad	Sensible	1860 (69.09)
	Cualquier resistencia	832 (30.91)
	Multidrogo resistencia	261 (12.31)
Seguimiento		
BK visita mes 2	Positivo	339 (12.18)
BK visita mes 12	Positivo	15 (0.53)
BK visita mes 24	Positivo	3 (0.11)
Cultivo visita mes 2	Positivo	389 (13.98)
Cultivo visita mes 12	Positivo	19 (0.68)
Cultivo visita mes 24	Positivo	2 (0.07)
Abandonó	Si	592 (21.28)
Muerte	Si	150 (5.39)
Severidad		
Tos	Si	2484 (89.32)
Tos con flema	Si	2298 (82.72)
Duración de síntomas	0 días	297 (10.87)
	1-30 días	1557 (56.97)
	31-60 días	577 (21.11)
	>60 días	302 (11.05)
Pérdida de peso	Si	2257 (82.37)
Respiración entrecortada	Si	1543 (55.58)
Tos con sangre	Si	846 (30.46)
Cavidad	Si	784 (28.73)
Sudoración nocturna	Si	1624 (58.52)
Días con fiebre	1-5 días	17 (70.83)
	>5 días	7 (29.17)
Fiebre	Si	913 (32.90)

¹Auto evaluación por cuestionario.

IV.5.2 Resultados bivariados

IV.5.2.1 Asociación de la respuesta deficiente al tratamiento y variables sociodemográficas

De los 2,781 casos índices encontramos 517 (18.59%) casos con respuesta deficiente al tratamiento (150 fallecidos, 367 con cultivo positivo al mes 2, 12 o 24), encontramos diferencias en la edad, un poco menos joven, para el grupo que presentó alguna de las formas de respuesta deficiente al tratamiento (muerte, cultivo (+) a los 2, 12 o 24 meses de seguimiento), según el sexo encontramos mayor proporción de varones con algún tipo de resistencia ($p=0.001$), no encontramos diferencias para el score de pobreza ($p=0.080$), también no encontramos diferencias en la proporción de personas con antecedente de prisión con algún tipo de respuesta deficiente al tratamiento ($p=0.060$).

Al comparar los 2,264 casos con respuesta eficiente al tratamiento y los 517 casos con respuesta deficiente al tratamiento, observamos que no hay una diferencia significativa entre los pacientes con IMC normal y los pacientes con sobrepeso/obesidad, es decir la respuesta al tratamiento entre las personas con sobrepeso es similar a las personas con peso óptimo ($p=0.362$).

No encontramos diferencias para los hábitos nocivos de tabaquismo y beber alcohol con la respuesta deficiente al tratamiento, ni tampoco encontramos diferencias para el antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2, sin embargo, si encontramos diferencias en el antecedente de VIH con mayor proporción de personas con VIH en el grupo que presentó respuesta deficiente al tratamiento ($p=0.001$), encontramos diferencias estadísticamente significativas en las

personas con tos, tos con flema, duración de síntomas sobre todo de más de 30 días, y pérdida de peso con la respuesta deficiente al tratamiento, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las proporciones para respiración entrecortada, tos con sangre, cavidad en la radiografía, sudoración nocturna, días con fiebre y fiebre, Tabla 15.

Tabla 15 – Análisis bivariado entre las variables sociodemográficas, IMC, hábitos nocivos, y antecedentes clínicos con la respuesta deficiente al tratamiento en la población nunca tratada por tuberculosis (N=2,781).

Variables	Respuesta deficiente al tratamiento		p-valor ²
	No (n=2,264)	Si (n=517)	
Edad (años)	26 (15-94) ¹	33 (16-92)	0.001 ³
<18	190 (8.39)	21 (4.06)	0.001
18-24	801 (35.38)	136 (26.31)	
25-44	845 (37.32)	181 (35.01)	
45+	428 (18.90)	179 (34.62)	
Sexo Femenino	1321 (58.35)	346 (66.92)	0.001
Pobreza Si	725 (33.09)	186 (37.20)	0.080
Antecedente de prisión Si	71 (3.18)	25 (4.86)	0.060
IMC basal 18-24.9	1619 (72.37)	354 (69.96)	0.032
25+	345 (15.42)	66 (13.04)	
Fuma tabaco No fuma	2159 (97.47)	489 (97.41)	0.937
Social/Intenso	56 (2.53)	13 (2.59)	
Bebe alcohol No bebe	1269 (58.18)	277 (56.88)	0.598
Social/Intenso	912 (41.82)	210 (43.12)	
Estatus de VIH Positivo	55 (2.47)	31 (6.10)	0.001
Diabetes Mellitus tipo 2 Si	114 (5.10)	40 (7.80)	0.252
Tos Si	2006 (88.60)	478 (92.46)	0.011
Tos con flema Si	1845 (81.60)	453 (87.62)	0.001
Duración de síntomas 0 días	258 (11.60)	39 (7.68)	0.001
1-30 días	1290 (57.98)	267 (52.56)	
31-60 días	443 (19.91)	134 (26.38)	
>60 días	234 (10.52)	68 (13.39)	
Pérdida de peso Si	1817 (81.42)	440 (86.44)	0.008
Respiración entrecortada Si	1239 (54.82)	304 (58.91)	0.091
Tos con sangre Si	705 (31.18)	141 (27.33)	0.086
Cavidad en radiografía Si	630 (28.34)	154 (30.43)	0.347
Sudoración nocturna Si	1318 (58.32)	306 (59.42)	0.648
Días con fiebre 1-5 días	13 (68.42)	4 (80.00)	0.612
>5 días	6 (31.58)	1 (20.00)	
Fiebre Si	740 (32.74)	173 (33.59)	0.711
Resistencia rifampicina Si	130 (5.88)	163 (34.03)	0.001

¹ Mediana (Mínimo - Máximo), ² Prueba de Chi cuadrado de dos colas, ³Prueba U Mann-Whitney

IV.5.3 Análisis de regresión múltiple

En el análisis multivariado calculamos la asociación de cada una de las covariables (cultivo positivo y muerte) que conforman la variable desenlace: respuesta deficiente al tratamiento, con el estado nutricional al inicio del tratamiento. Por medio de tres modelos multivariados ajustando variables sociodemográficas, antecedentes, datos de laboratorio, resistencia a rifampicina, signos y síntomas de tuberculosis severa; para cada covariable encontramos; por un lado, teniendo como referencia el IMC normal, el IMC igual o mayor a 25 mostró ser factor de protección para tener un cultivo positivo en el seguimiento del tratamiento; por otro lado, teniendo como referencia el IMC normal, el IMC menor a 18.5 mostró no estar asociado para tener un cultivo positivo en el seguimiento del tratamiento, como se observa en la tabla 16.

De similar manera por medio de tres modelos multivariados ajustando variables sociodemográficas, antecedentes, datos de laboratorio, resistencia a rifampicina, infección de VIH, signos y síntomas de tuberculosis severa; para cada covariable encontramos; por un lado, teniendo como referencia el IMC normal, el IMC igual o mayor a 25 y el IMC menor a 18.5 no mostraron estar asociados para fallecer en el seguimiento del tratamiento, como se observa en la tabla 17.

Tabla 16 – Análisis multivariado de tener cultivo positivo e IMC basal de 3 categorías en tres modelos de ajuste.

IMC	Proporción con cultivo positivo*	Análisis univariado	Análisis multivariado		
			Modelo 1†	Modelo 2‡	Modelo 3§
18.5-24.9	291 (72.75)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
<18.5	64 (16.00)	1.21 (0.94-1.54)	1.24 (0.97-1.58)	1.29 (1.03-1.64)	1.24 (0.98-1.57)
25+	24 (11.25)	0.74 (0.55-0.99)	0.71 (0.53-0.96)	0.69 (0.52-0.93)	0.69 (0.52-0.94)

* Prevalencia del modelo univariado.

† Modelo 1 ajustado por las características del paciente índice (categoría de edad, sexo).

‡ Modelo 2 ajustado por las variables del modelo 1 más las características del caso índice (resistencia a rifampicina, VIH y prisión).

§ Modelo 3 ajustado por las variables del modelo 2 más síntomas y signos de severidad de tuberculosis.

Tabla 17 – Análisis multivariado de muerte e IMC basal de 3 categorías en tres modelos de ajuste.

IMC	Proporción con muerte*	Análisis univariado	Análisis multivariado		
			Modelo 1†	Modelo 2‡	Modelo 3§
18.5-24.9	88 (61.97)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
<18.5	31 (21.83)	1.93 (1.31-2.87)	2.04 (1.39-2.98)	1.56 (0.96-2.53)	1.52 (0.94-2.45)
25+	23 (16.20)	1.25 (0.80-1.96)	0.90 (0.57-1.41)	0.99 (0.60-1.63)	1.05 (0.65-1.72)

* Prevalencia del modelo univariado.

† Modelo 1 ajustado por las características del paciente índice (categoría de edad).

‡ Modelo 2 ajustado por las variables del modelo 1 más las características del caso índice (VIH, diabetes y resistencia a rifampicina).

§ Modelo 3 ajustado por las variables del modelo 2 más síntomas y signos de severidad de tuberculosis.

Realizamos el mismo análisis de tres modelos usando el mismo ajuste por las mismas covariables, pero ahora separando la variable unificada de sobrepeso/obesidad en dos variables: sobrepeso (IMC 25-29.9) y obesidad (IMC 30+) por separado. Encontramos, por un lado, tomando como referencia el IMC normal, el sobrepeso, la obesidad, y el peso bajo mostraron no estar asociados al resultado de tener un cultivo positivo en el seguimiento del tratamiento, tabla 18. Tampoco realizando el mismo análisis de tres modelos usando el mismo ajuste por las mismas covariables más VIH, encontramos tomando como referencia el IMC normal, que el sobrepeso, la obesidad, y el peso bajo estén asociados a fallecer en el seguimiento del tratamiento, como se observa en la tabla 19.

Tabla 18 – Análisis multivariado de tener cultivo positivo e IMC basal de 4 categorías en tres modelos de ajuste.

IMC	Proporción con cultivo positivo*	Análisis univariado	Análisis multivariado		
			Modelo 1†	Modelo 2‡	Modelo 3§
18-24.9	291 (72.75)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
<18.5	64 (16.00)	1.21 (0.94-1.54)	1.24 (0.97-1.58)	1.29 (1.03-1.64)	1.24 (0.98-1.57)
25-29.9	40 (10.00)	0.77 (0.56-1.05)	0.74 (0.54-1.02)	0.74 (0.55-1.01)	0.75 (0.55-1.01)
30+	5 (1.25)	0.57 (0.25-1.33)	0.54 (0.23-1.24)	0.46 (0.20-1.03)	0.415 (0.16-1.09)

* Prevalencia del modelo univariado.

† Modelo 1 ajustado por las características del paciente índice (categoría de edad, sexo).

‡ Modelo 2 ajustado por las variables del modelo 1 más las características del caso índice (prisión y resistencia a rifampicina).

§ Modelo 3 ajustado por las variables del modelo 2 más síntomas y signos de severidad de tuberculosis.

Tabla 19 – Análisis multivariado de muerte e IMC basal de 4 categorías en tres modelos de ajuste.

IMC	Proporción con muerte*	Análisis			
		Análisis univariado	Análisis multivariado		
			Modelo 1†	Modelo 2‡	Modelo 3§
18-24.9	88 (61.97)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
<18.5	31 (21.83)	1.93 (1.31-2.87)	2.04 (1.39-2.98)	1.56 (0.96-2.53)	1.51 (0.94-2.45)
25-29.9	19 (13.38)	1.21 (0.75-1.96)	0.91 (0.32-1.48)	0.97 (0.57-1.65)	1.03 (0.60-1.75)
30+	4 (2.82)	1.52 (0.58-4.00)	0.85 (0.32-2,27)	1.09 (0.38-3.16)	1.16 (0.40-3.36)

* Prevalencia del modelo univariado.

† Modelo 1 ajustado por las características del paciente índice (categoría de edad).

‡ Modelo 2 ajustado por las variables del modelo 1 más las características del caso índice (VIH, diabetes y resistencia a rifampicina).

§ Modelo 3 ajustado por las variables del modelo 2 más síntomas y signos de severidad de tuberculosis.

Finalmente, realizamos el análisis multivariado de tres modelos con la variable dependiente respuesta deficiente al tratamiento ajustando por edad, sexo, infección de VIH, diabetes, resistencia a rifampicina, signos y síntomas de tuberculosis severa; por un lado, encontramos que ni el IMC menor a 18.5 ni el IMC de 25+ están asociados a tener respuesta deficiente durante el tratamiento en los pacientes nunca tratados por tuberculosis, como se muestra en la tabla 20. Tampoco encontramos que las cuatro categorías del IMC (peso bajo, peso normal, sobrepeso, obesidad) estén asociadas a la respuesta deficiente del tratamiento, como se muestra en la tabla 21.

Tabla 20 – Análisis multivariado de tener respuesta deficiente al tratamiento e

IMC basal de 3 categorías en tres modelos de ajuste.

IMC	Proporción con respuesta deficiente al tratamiento*	Análisis univariado	Análisis multivariado		
			Modelo 1†	Modelo 2‡	Modelo 3§
18-24.9	1973 (71.93)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
<18.5	359 (13.09)	1.33 (1.09-1.64)	1.37 (1.12-1.67)	1.17 (0.92-1.49)	1.15 (0.90-1.46)
25+	411 (14.98)	0.90 (0.70-1.13)	0.81 (0.63-1.03)	0.77 (0.58-1.01)	0.79 (0.59-1.03)

* Prevalencia del modelo univariado.

† Modelo 1 ajustado por las características del paciente índice (categoría de edad, sexo).

‡ Modelo 2 ajustado por las variables del modelo 1 más las características del caso índice (infección de VIH, diabetes y resistencia a rifampicina).

§ Modelo 3 ajustado por las variables del modelo 2 más síntomas y signos de severidad de tuberculosis.

Tabla 21 – Análisis multivariado de tener respuesta deficiente al tratamiento e

IMC basal de 4 categorías en tres modelos de ajuste.

IMC	Proporción con respuesta deficiente al tratamiento*	Análisis univariado	Análisis multivariado		
			Modelo 1†	Modelo 2‡	Modelo 3§
18-24.9	1973 (71.93)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
<18.5	359 (13.09)	1.33 (1.09-1.64)	1.37 (1.12-1.67)	1.17 (0.92-1.49)	1.15 (0.90-1.46)
25-29.9	32 (12.83)	0.90 (0.70-1.13)	0.81 (0.63-1.03)	0.79 (0.60-1.06)	0.80 (0.61-1.07)
30+	59 (2.15)	0.85 (0.46-1.56)	0.71 (0.39-1.29)	0.60 (0.27-1.32)	0.66 (0.30-1.47)

* Prevalencia del modelo univariado.

† Modelo 1 ajustado por las características del paciente índice (categoría de edad, sexo).

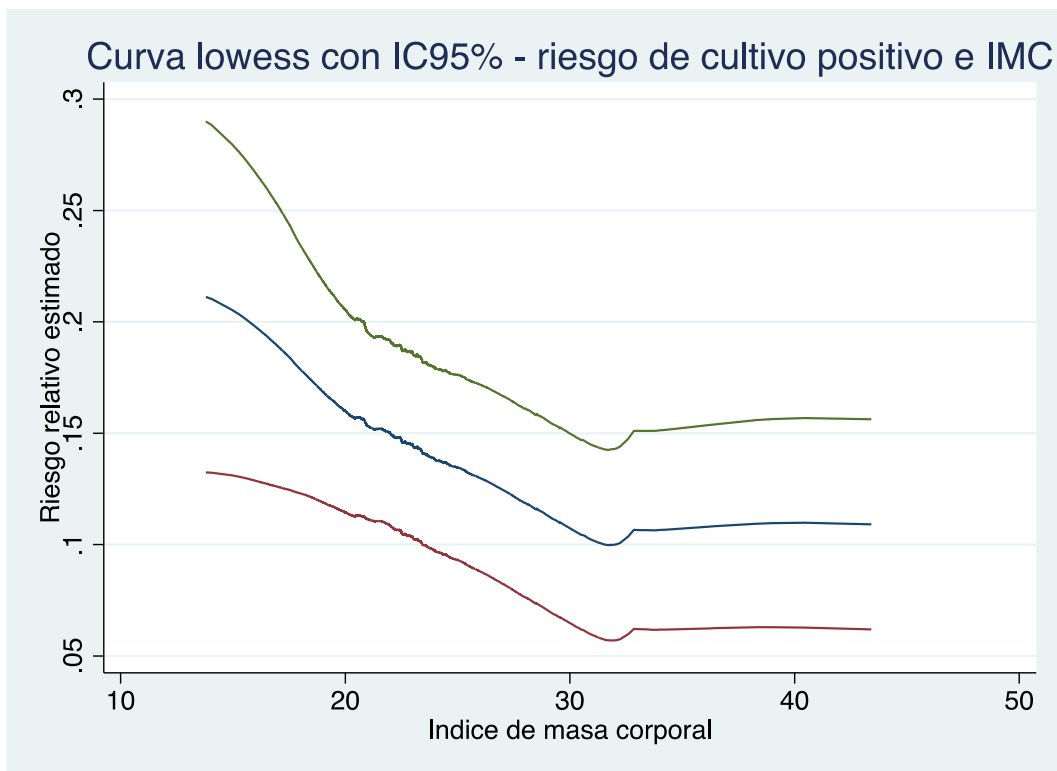
‡ Modelo 2 ajustado por las variables del modelo 1 más las características del caso índice (infección de VIH, diabetes y resistencia a rifampicina).

§ Modelo 3 ajustado por las variables del modelo 2 más síntomas y signos de severidad de tuberculosis.

Para informar el comportamiento del riesgo de tener un cultivo positivo, muerte o respuesta deficiente durante el tratamiento se presenta tres gráficos de Lowess mostrando sobre el eje horizontal el comportamiento sobre el índice de masa corporal el riesgo estimado con su intervalo de confianza del 95%.

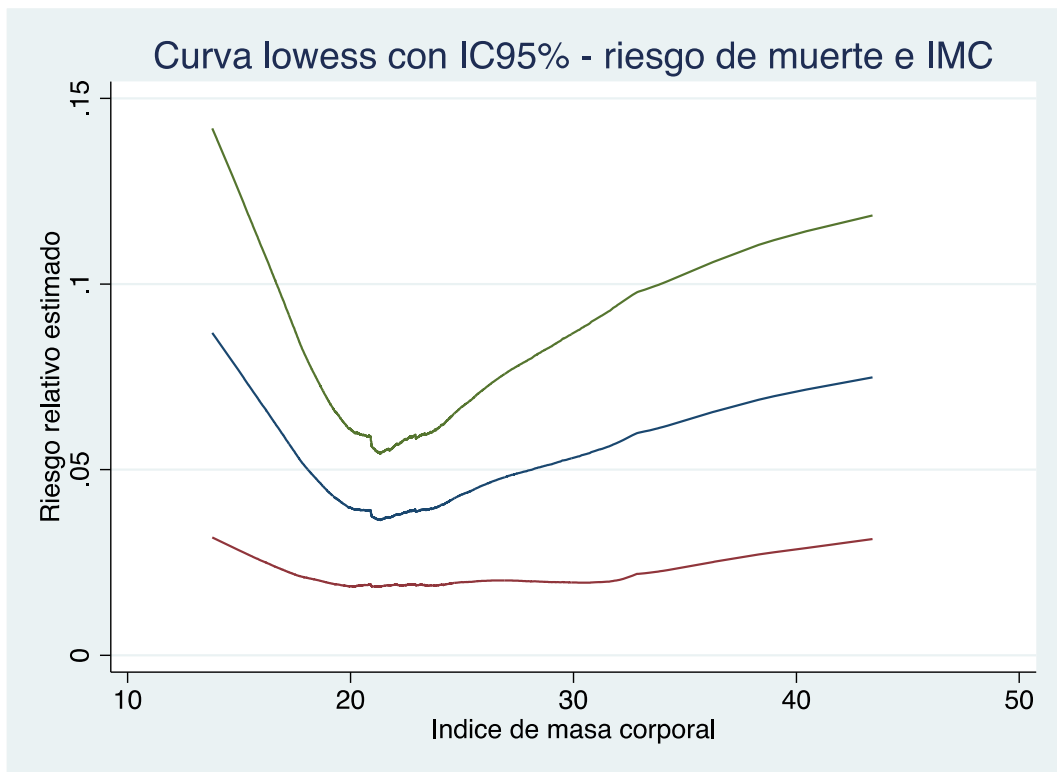
El gráfico 1 muestra el riesgo relativo estimado de tener un cultivo positivo durante el tratamiento en función a la regresión lowess para cada punto del índice de masa corporal de pacientes sin antecedente de tratamiento a tuberculosis.

Figura 9 – Curva de regresión lowess para riesgo estimado de cultivo positivo.

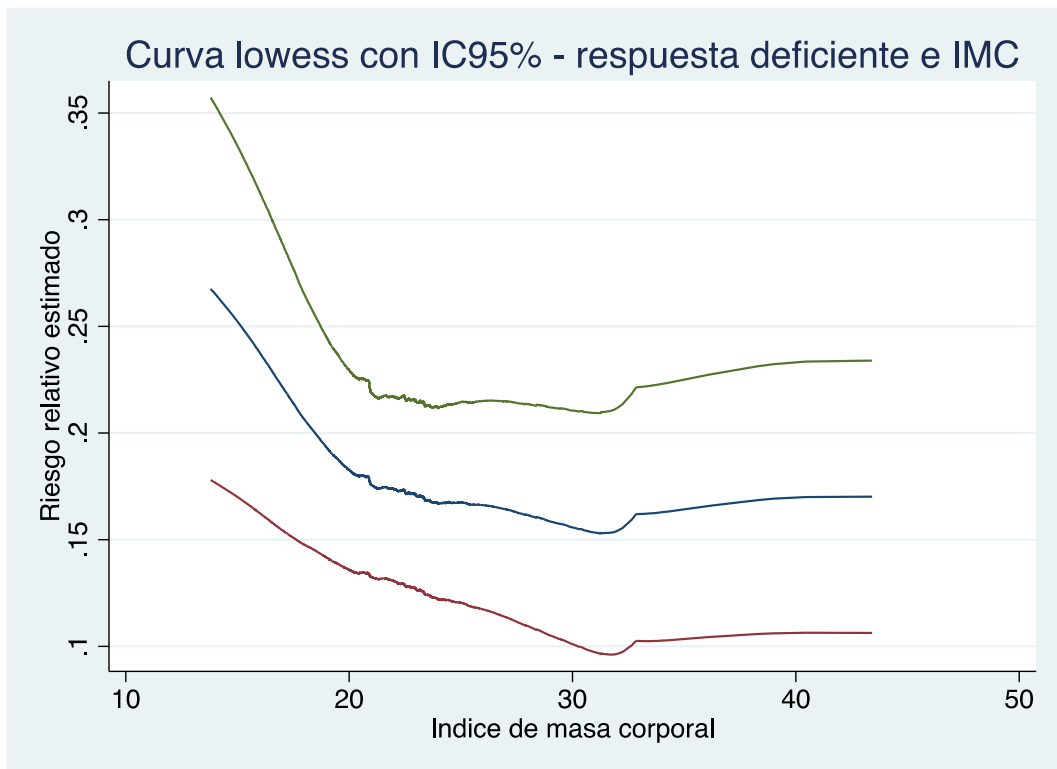


El gráfico 2 muestra el riesgo relativo estimado de fallecer durante el tratamiento de tuberculosis en función a la regresión lowess para cada punto del índice de masa corporal de pacientes sin antecedente de tratamiento a tuberculosis.

Figura 10 – Curva de regresión lowess para riesgo estimado de muerte.



El gráfico 3 muestra el riesgo relativo estimado de obtener una respuesta deficiente al tratamiento de tuberculosis en función a la regresión lowess para cada punto del índice de masa corporal de pacientes sin antecedente de tratamiento a tuberculosis. Figura 11 – Curva de regresión lowess para riesgo estimado de respuesta deficiente al tratamiento de tuberculosis.



IV.6 Discusión

En este estudio evaluamos la asociación entre el IMC igual o mayor a 25 kg / m², sobrepeso/obesidad, y la respuesta deficiente al tratamiento, en pacientes nuevos con TB. Los resultados nos indican que el sobrepeso/obesidad ni la obesidad no están asociados a la respuesta deficiente al tratamiento de la tuberculosis. En cambio, el IMC menor a 18.5 es riesgo para tener respuesta deficiente al tratamiento, en pacientes nunca tratados por tuberculosis.

Si evaluamos por sus dos componentes de la respuesta deficiente al tratamiento (cultivo positivo y muerte); el sobrepeso/obesidad es un factor protector para tener un cultivo positivo durante el seguimiento, pero si evaluamos solo por obesidad, no está asociado al resultado del cultivo en el seguimiento; en cambio, el IMC menor a 18.5 es factor de riesgo a fallecer durante el seguimiento en pacientes nunca tratados por tuberculosis.

Aunque todavía no se conocen las vías exactas como funcionan, se reconoce que los factores nutricionales influyen en la capacidad del sistema inmune mediado por células para combatir la tuberculosis(120), el hallazgo del peso bajo como riesgo para respuesta deficiente al tratamiento, es consistente con estudios previos que lo reportan como riesgo de progresión de la infección de TB (320–324), debido a las deficiencias de micro y macronutrientes.

Nuestro hallazgo confirma que en los pacientes nunca tratados por TB, que se enrolan con sobrepeso u obesidad, la asociación del sobrepeso/obesidad como

factor protector para no tener un cultivo positivo solo es espuria porque luego observamos que no hay asociación al hacer el análisis por separado sobrepeso y obesidad.

Dado que el riesgo del IMC para diversas enfermedades no es lineal, sino en forma de U, donde los extremos generarían más riesgo (bajo peso y obesidad) en cambio la zona intermedia (peso normal) está asociada a menor frecuencia de enfermedades. Nuestro hallazgo sugiere que por un lado, probablemente no tenemos el suficiente tamaño de muestra para mostrar esta asociación porque solo el 15% de nuestra muestra tiene sobrepeso/obesidad y el 2% tiene obesidad, o por otro lado, el IMC, que es una medida de deficiencia energética y no es exacto para la medición de depósito de grasa corporal, no estaría permitiendo caracterizar esta asociación, en cambio, si hubiésemos combinado el IMC con otras técnicas de valoración de la grasa corporal como el índice cintura cadera, circunferencia de la cintura, circunferencia de brazo, y porcentaje de grasa corporal (325), se mejoraría la caracterización de los pacientes con mayor depósito de grasa.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. la variable independiente es solo el IMC tomado en el enrolamiento, no tenemos otros datos de IMC fuera del basal, como IMC de seguimiento. Sin embargo, por el diseño del estudio, es más importante una sola variable independiente y varios puntos de medición de la variable dependiente, así en el estudio, tenemos 3 mediciones del dato de cultivo en el seguimiento.

Nuestra principal variable, el IMC es una variable dinámica y tiene variaciones en gestantes, ancianos y deportistas. Sin embargo, la cantidad de personas mayores de 65 años en el estudio es menor al 5%, no tenemos el dato de gestación ni el dato de deportista.

V ASPECTOS ÉTICOS

El estudio primario cumplió con los principios éticos de protección de humanos de la Comisión Nacional de EE. UU.- Protección de los Humanos a la Investigación Biomédica y Comportamiento y el Common Rule de la sección 45 CRF parte 46 y la ICH E6; 62 de las regulaciones federales 25691. Dos comités de bioética revisaron este estudio, del Instituto Nacional de Salud y de la Escuela de Salud Pública de Harvard de Boston, EE. UU. En estos comités además del protocolo se evaluó los documentos a usar en el proceso del consentimiento informado.

Consentimiento informado: A todos los posibles participantes se les solicitó su consentimiento para buscar el *Micobacterium Tuberculosis* por medio de dos formatos de recolección de datos (uno para adultos y otro para menores). Se obtuvo el consentimiento informado de aquellos de 18 años o mayor. Aquellos menores de 18 años necesitaron tener el consentimiento informado de un padre o apoderado. También, se obtuvo el asentimiento informado de los participantes que tienen entre 8-17 años, en el anexo 1 se describen estas actividades del estudio EPI.

Este proceso fue realizado cumpliendo los estándares internacionales (326), en donde se dio la oportunidad de revisar todas las preguntas acerca de su participación y sus riesgos al participar, asimismo, se realizó el proceso de asentimiento para saber si el participante entendió el estudio y su participación, luego de esto se obtuvo la firma del participante en tres copias – una de ellas se llevó el participante, para los casos en que el participante fue iletrado se pidió la participación de un testigo. En el caso de menores de

edad, se conversó con el padre o apoderado – obteniéndose el consentimiento del padre/apoderado primero, luego del proceso el menor puso su huella digital al lado de la firma del padre/apoderado.

La confidencialidad de los datos de los participantes fue llevado estrictamente y reportado al ente patrocinador: NIH. Los datos fueron almacenados en forma segura con doble llave y gestionados por un equipo de administradores de datos entrenados (todo el equipo de investigación asistió a una serie de entrenamientos y talleres de adiestramiento en cada proceso del estudio) y con certificado de Buenas Prácticas de Investigación Clínica. Toda esta información en físico fue ingresado a un sistema de información – protegido por contraseña y asignado por roles - creado específicamente para el estudio a cargo del grupo de Partners In Health, Boston, EE. UU.

El presente es un análisis secundario de datos, por lo que no se tendrá contacto alguno con sujetos humanos. En tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis son mínimos, y están relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad.

Este protocolo está registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (código SIDISI número 66894) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología, y fue evaluado por el Comité de Ética de la UPCH previamente a su ejecución. Durante la implementación del estudio se respetarán los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se seguirán estrictamente las recomendaciones realizadas por el Comité de Ética de la UPCH.

VI LIMITACIONES

Limitaciones del estudio 1

Las limitaciones potenciales de esta investigación son las siguientes:

1. El IMC tiene variaciones en niños, gestantes, ancianos y deportistas. Se pudo haber medido la índice cintura cadera, para tener un mejor comparador, adicionando más información y validez en el incremento del volumen corporal. Sin embargo, la población de más de 65 años en nuestro estudio es menor al 5%, por lo que esta limitación no es generalizada. Por otro lado, se evaluó las diferencias de IMC por sexo y no encontramos mayor diferencia por lo que concluimos, la cantidad de gestantes no alteran la generalización de los resultados del IMC. Aunque el IMC es un indicador impreciso del estado de micronutrientes y más bien es un indicador establecido para definir deficiencia energética (327), nuestros hallazgos están más fuertemente respaldados por la evidencia sobre el papel de la deficiencia de energía en el cuerpo para controlar las infecciones como la tuberculosis.

2. Si bien es cierto, se tiene el dato de Diabetes Mellitus tipo 2 que se asocia a sobrepeso, obesidad, tuberculosis multidrogo resistente y respuesta deficiente al tratamiento; sin embargo, este dato está como auto-reportado y solo 5.1% se auto reporto con Diabetes Mellitus tipo 2 en general. Lo ideal sería haber tenido el valor de la glucosa para una mejor información de este factor. En el análisis bivariado no encontramos asociación con algún tipo de resistencia o multidrogo resistencia por lo cual no incluimos este factor en el análisis multivariado.

Limitaciones del estudio 2

Además de las dos limitaciones potenciales descritas para el estudio 1, el estudio 2 dos limitaciones adicionales que son las siguientes:

1. El seguimiento solo tiene tres visitas, mes 2, mes 12, y mes 30; es deseable tener más puntos de datos en el tiempo, para poder determinar tendencia sobre todo entre el mes 1 y mes 3; porque en los primeros meses es donde ocurre la respuesta deficiente al tratamiento, el evento del interés. Sin embargo, al evaluar la frecuencia de los casos que fallaron luego del mes 2, esto disminuye a menos del 5% al mes 12 y menos del 1% en el mes 30.
2. No se tiene datos de evaluación nutricional como dato longitudinal para determinar al menos como variable proxi, cual es la composición de nutrientes consumidos por el paciente durante el tiempo de seguimiento. Este dato nos hubiese permitido explicar en los casos de sobrepeso la causa específica del sobrepeso. Sin embargo, por el diseño del estudio, es importante tener varios puntos de la variable falla (desenlace) que varios puntos de la variable IMC (independiente).
3. El estudio mide solo asociaciones de riesgo, pero no termina de probar causalidad por su diseño, por lo que sus resultados deben ser contrastados con un mejor diseño del estudio a futuro.

VII CONCLUSIONES GENERALES

Conclusiones del estudio 1

Existe asociación entre el antecedente de TB y la resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes con TB con IMC igual o mayor a 25

(sobrepeso/obesidad). Esta asociación está presente en los pacientes con sobrepeso/obesidad pero no es exclusiva de esta categoría de IMC, sino también se encuentra en las categorías de IMC bajo e IMC normal.

El antecedente de infección de VIH está asociado a la resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes con TB con bajo peso o sobrepeso/obesidad.

Fumar tabaco está asociado a resistencia a fármacos antituberculosos, solo está presente en pacientes autodefinidos como fumadores sociales con sobrepeso/obesidad.

El género de sexo masculino y antecedente de prisión están asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos.

Conclusiones del estudio 2

Existe asociación entre el IMC igual o mayor a 25 kg / m², sobrepeso/obesidad, y la respuesta deficiente al tratamiento, en pacientes nuevos con TB. El sobrepeso/obesidad protege tener un resultado de tener un cultivo positivo durante el seguimiento y a no abandonar el tratamiento de la tuberculosis.

El IMC menor a 18.5 es riesgo para tener alguna prueba de BK positivo o a tener un resultado de cultivo positivo o fallecer durante el seguimiento.

La infección del VIH, el beber alcohol y el IMC menor a 18.5, se asocian al riesgo de tener un BK o cultivo positivo o de fallecer durante el seguimiento.

El nivel bajo nivel de pobreza y el sobrepeso/obesidad, se asocian a no abandonar el tratamiento de la tuberculosis.

La edad de 45 años a más, el sexo masculino y el antecedente de prisión están asociados a la respuesta deficiente al tratamiento sobre todo a tener un BK/Cultivo positivo o fallecer durante el tratamiento.

VIII RECOMENDACIONES GENERALES

VIII.1 *Recomendaciones del estudio 1*

Se debe evaluar el IMC o el índice-cintura cadera sobre todo en pacientes con antecedente de tuberculosis porque existe asociación a la resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes con antecedente de TB y con sobrepeso/obesidad.

El antecedente de fumador, el antecedente de VIH y de prisión también deben ser evaluados en los pacientes con antecedente de tuberculosis y con sobrepeso/obesidad por que están asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos.

VIII.2 *Recomendaciones del estudio 2*

Debido a que el sobrepeso/obesidad es un factor protector de falla al tratamiento en los pacientes nuevos al diagnóstico de la tuberculosis, se debe continuar con el programa de complementación alimentaria que brinda el Ministerio de Salud como asistencia alimentaria para mejorar el estado nutricional de las personas afectadas por la tuberculosis, pero debe haber un control nutricional.

Se debe incluir la evaluación y seguimiento nutricional como parte del programa de tratamiento de la tuberculosis porque el IMC menor a 18.5 es riesgo para tener un cultivo positivo o fallecer durante el tratamiento. Además, se debe continuar con el soporte socio económico a las personas y familias afectadas por la tuberculosis porque el bajo nivel de pobreza asociado al sobrepeso/obesidad se asocian al abandono del tratamiento de

la TB, sobre todo si tiene antecedente de prisión o la persona es de sexo masculino con edad mayor a los 45 años.

IX REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 [Internet]. WHO. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2018 Apr 3]. Available from: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/
2. Shim TS, Jo K-W. Medical treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Chemother* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Apr 3];45(4):367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475350>
3. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Apr 3];6(4):299–314. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29595511>
4. World Health Organization (WHO). GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020 [Internet]. Geneva, Switzerland; 2020 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
5. World Health Organization (WHO). WHO | Tuberculosis | Fact sheet [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cited 2018 Jan 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
6. Organización Panamericana de la Salud (PAHO). Tuberculosis in the Americas [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 9]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=31283&lang=en

7. Ministerio de Salud (MINSA). Sala situacional Tuberculosis [Internet]. Dashboard. 2019 [cited 2020 Dec 31]. p. 5. Available from:
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>
8. Asencios L, Quispe N, Mendoza-Ticona A, Leo E, Vásquez L, Jave O, et al. Vigilancia Nacional de la Resistencia a Medicamentos AntiTuberculosos, Perú 2005-2006*. [cited 2018 Apr 3]; Available from:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n3/a03v26n3.pdf>
9. Dirección de Prevención y Control de la TB - Ministerio de Salud. Perfil de la TB Perú - Tablero de mando [Internet]. Tablero de mando. 2018 [cited 2018 Apr 3]. Available from:
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/PerfilTB.aspx>
10. Solis LA, Shin SS, Han LL, Llanos F, Stowell M, Sloutsky A. Validation of a rapid method for detection of M. tuberculosis resistance to isoniazid and rifampin in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2005 Jul [cited 2018 Apr 3];9(7):760–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16013771>
11. Brady MF, Coronel J, Gilman RH, Moore DA. The MODS method for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis. *J Vis Exp* [Internet]. 2008 Aug 11 [cited 2018 Apr 3];(17). Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066507>
12. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *Eur Respir J* [Internet]. 2016 Aug [cited 2018 Apr 3];48(2):516–25. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418550>

13. Ugarte-Gil C, Alvarez MP, Moore DAJ. Pruebas de sensibilidad para *Mycobacterium tuberculosis* Drug susceptibility tests for *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Med Per* [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 3];25(3). Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v25n3/a10v25n3.pdf>
14. Boehme C, Nabeta P. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 9 [cited 2021 Aug 24];363(11):1005–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20825313/>
15. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase—peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* [Internet]. 1992 Aug 13 [cited 2018 Jul 31];358(6387):591–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1501713>
16. Piatek AS, Telenti A, Murray MR, El-Hajj H, Jacobs WR, Kramer FR, et al. Genotypic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* in two distinct populations using molecular beacons: implications for rapid susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2000 Jan [cited 2018 Jul 31];44(1):103–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602730>
17. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1993 Mar 13 [cited 2018 Jul 31];341(8846):647–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8095569>

18. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2010 Apr [cited 2018 Apr 4];14(4):382–90. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202293>
19. Blas E, Koller T, Magar V, Thomas R, Vogel J, Abou-Setta A, et al. Guidelines as Topic-standards. 2.Review. 3.Meta-Analysis. 4.Peer Review. 5.Evidence-Based Medicine. 6.World Health Organization. I.World Health Organization [Internet]. Vol. 1. 2014 [cited 2020 Feb 3]. Available from:
<http://intranet.who.int/homes/ker/grc>
20. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: A transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(12):963–72.
21. Bennett RG. Obesity. In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2021 Nov 26]. p. 100. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383649206>
22. World Health Organization (WHO). Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 21]. p. 2. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
23. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Reports* 2015 43 [Internet]. 2015 Jun 28 [cited 2021 Oct 21];4(3):363–70. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s13679-015-0169-4>
24. D G, M V, D S, RN P, T H, SB H. How useful is body mass index for

- comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* [Internet]. 1996 Feb 1 [cited 2021 Oct 21];143(3):228–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8561156/>
25. Menon S, Peñalvo JL. Actions Targeting the Double Burden of Malnutrition: A Scoping Review. *Nutrients* [Internet]. 2019 Dec 27 [cited 2020 Feb 3];12(1):81. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/81>
 26. Callahan E. Current Status and Response to the Global Obesity Pandemic. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine. National Academies Press; 2019.
 27. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care-A systematic overview of international evidence-based guidelines. 2019;
 28. Pajuelo J. Estado Nutricional del Adulto en el Perú. *Acta Méd Peru*. 1992;16:22–32.
 29. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN). Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socio económicos y Culturales relacionados con las enfermedades crónicas degenerativas. Lima; 2005.
 30. Pajuelo Ramírez J. La obesidad en el Perú. *An la Fac Med* [Internet]. 2017 Jul 17 [cited 2018 Sep 19];78(2):73. Available from: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/13214>
 31. James WPT. The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obes Rev*

- [Internet]. 2008 Mar [cited 2018 Sep 19];9(s1):6–13. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307693>
32. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* [Internet]. 2011 Aug 27 [cited 2018 Sep 19];378(9793):804–14. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872749>
33. Frank LD, Andresen MA, Schmid TL. Obesity relationships with community design, physical activity, and time spent in cars. *Am J Prev Med* [Internet]. 2004 Aug [cited 2018 Sep 19];27(2):87–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15261894>
34. Bleich SN, Ku R, Wang YC. Relative contribution of energy intake and energy expenditure to childhood obesity: a review of the literature and directions for future research. *Int J Obes* [Internet]. 2011 Jan 30 [cited 2018 Sep 19];35(1):1–15. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119669>
35. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Heal Organ* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 19];93:446–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.150565>
36. Kovalskys I, Fisberg M, Gómez G, Pareja RG, Yépez García MC, Cortés Sanabria LY, et al. Energy intake and food sources of eight Latin American countries: results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Public Health Nutr* [Internet]. 2018 Oct 31 [cited 2018 Sep

- 16];21(14):2535–47. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848396>
37. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [Internet]. Vol. 444, *Nature*. 2006 [cited 2018 Sep 4]. p. 860–7. Available from:
<http://www.nature.com/articles/nature05485>
38. Søndergaard L. Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. *Trends Genet* [Internet]. 1993 Jun [cited 2018 Sep 18];9(6):193. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8337758>
39. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* [Internet]. 2004 Feb [cited 2018 Sep 18];40(12):845–59. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14698223>
40. Mcnelis JC, Olefsky JM. Immunity Review Macrophages, Immunity, and Metabolic Disease. *Immunity* [Internet]. 2014 [cited 2020 Feb 4];41:36–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.010>
41. Shim K, Begum R, Yang C, Wang H. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus Conflict-of-interest statement. *World J Diabetes* [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 3];11(1):1–12. Available from: <https://www.f6publishing.com>
42. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* [Internet]. 2017 Feb 8 [cited 2018 Sep 4];542(7640):177–85. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature21363>
43. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov

- 18];47(3):406–20. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28930657>
44. Maciver NJ, Shaikh SR, Russo MA, Nikolajczyk BS, Liu R. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue Beyond* Front Immunol [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 4];10:1587. Available from: www.frontiersin.org
45. Javier Ruiz-Ojeda F, Méndez-Gutiérrez A, María Aguilera C, Plaza-Díaz J. Molecular Sciences Extracellular Matrix Remodeling of Adipose Tissue in Obesity and Metabolic Diseases. 2019 [cited 2020 Feb 4]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
46. FOX MJ, KUZMA JF, WASHAM WT. Transitory diabetic syndrome associated with meningococcal meningitis. *Arch Intern Med (Chic)* [Internet]. 1947 Jun [cited 2018 Nov 20];79(6):614–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20250043>
47. DROBNY EC, ABRAMSON EC, BAUMANN G. Insulin Receptors in Acute Infection: A Study of Factors Conferring Insulin Resistance*. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1984 Apr [cited 2018 Nov 20];58(4):710–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6365946>
48. Hausberger FX. Pathological changes in adipose tissue of obese mice. *Anat Rec* [Internet]. 1966 Mar [cited 2018 Nov 20];154(3):651–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5917328>
49. Hellman B. Studies in obese-hyperglycemic mice. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1965 Oct 8 [cited 2018 Nov 20];131(1):541–58. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5323924>

50. Mahoney JR, Beutler BA, Le Trang N, Vine W, Ikeda Y, Kawakami M, et al. Lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells produce a mediator that inhibits lipoprotein lipase in 3T3-L1 cells. *J Immunol* [Internet]. 1985 Mar [cited 2018 Nov 20];134(3):1673–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3968430>
51. Pekala P, Kawakami M, Vine W, Lane MD, Cerami A. Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. *J Exp Med* [Internet]. 1983 Apr 1 [cited 2018 Nov 20];157(4):1360–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6833952>
52. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* [Internet]. [cited 2018 Nov 20];316(6028):552–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2993897>
53. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1975 Sep [cited 2018 Nov 20];72(9):3666–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1103152>
54. Helson L, Green S, Carswell E, Old LJ. Effect of tumour necrosis factor on cultured human melanoma cells. *Nature* [Internet]. 1975 Dec 25 [cited 2018 Nov 20];258(5537):731–2. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1207755>
55. Oliff A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martinez D, Kiefer D, Vuocolo G, et al. Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell*

- [Internet]. 1987 Aug 14 [cited 2018 Nov 20];50(4):555–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3607879>
56. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* [Internet]. 1993 Jan 1 [cited 2018 Nov 20];259(5091):87–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678183>
 57. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2018 Nov 20];95(5):2409–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7738205>
 58. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2018 Nov 20];95(5):2111–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7738178>
 59. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF α by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet]. 1996 Feb 15 [cited 2018 Nov 20];97(4):1111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8613535>
 60. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . *J Biol Chem* [Internet]. 1991 Nov 15 [cited 2018 Nov 20];266(32):21839–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1939208>

61. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* [Internet]. 1993 Dec 15 [cited 2018 Nov 20];268(35):26055–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8253716>
62. Jullien D, Tanti JF, Heydrick SJ, Gautier N, Grémeaux T, Van Obberghen E, et al. Differential effects of okadaic acid on insulin-stimulated glucose and amino acid uptake and phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Biol Chem* [Internet]. 1993 Jul 15 [cited 2018 Nov 20];268(20):15246–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8392070>
63. Spitzer JJ, Bagby GJ, Meszaros K, Lang CH. Altered control of carbohydrate metabolism in endotoxemia. *Prog Clin Biol Res* [Internet]. 1989 [cited 2018 Nov 20];286:145–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2648409>
64. Hotamisligil GS, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* [Internet]. 1997 Oct 9 [cited 2018 Nov 20];389(6651):610–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9335502>
65. Ventre J, Doebber T, Wu M, MacNaul K, Stevens K, Pasparakis M, et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes* [Internet]. 1997 Sep [cited 2018 Nov 20];46(9):1526–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9287059>
66. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA,

- et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* [Internet]. 2002 Sep 15 [cited 2018 Nov 20];110(6):851–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235117>
67. Eisenbarth SC, Williams A, Colegio OR, Meng H, Strowig T, Rongvaux A, et al. Erratum: Corrigendum: NLRP10 is a NOD-like receptor essential to initiate adaptive immunity by dendritic cells. *Nature* [Internet]. 2016 Feb 25 [cited 2018 Nov 20];530(7591):504–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605525>
68. Jornayvaz FR, Birkenfeld AL, Jurczak MJ, Kanda S, Guigni BA, Jiang DC, et al. Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2011 Apr 5 [cited 2018 Nov 20];108(14):5748–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436037>
69. Thurmond DC, Oh E, Miller RA. Potential Site Effects and Transgene Expression Discrepancies in Mouse Lifespan Studies. *Cell Metab* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2018 Nov 20];22(3):346–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26331599>
70. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* [Internet]. 2002 Nov 21 [cited 2018 Nov 20];420(6913):333–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447443>
71. Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G, Chang L, Karin M, Hotamisligil GS. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in

- obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2006 Jul 11 [cited 2018 Nov 20];103(28):10741–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818881>
72. Reinhard C, Shamon B, Shyamala V, Williams LT. Tumor necrosis factor alpha -induced activation of c-jun N-terminal kinase is mediated by TRAF2. *EMBO J* [Internet]. 1997 Mar 1 [cited 2018 Nov 20];16(5):1080–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118946>
73. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser³⁰⁷ in Insulin Receptor Substrate-1 Blocks Interactions with the Insulin Receptor and Inhibits Insulin Action. *J Biol Chem* [Internet]. 2002 Jan 11 [cited 2018 Nov 20];277(2):1531–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11606564>
74. Lowenthal JW, Ballard DW, Böhnlein E, Greene WC. Tumor necrosis factor alpha induces proteins that bind specifically to kappa B-like enhancer elements and regulate interleukin 2 receptor alpha-chain gene expression in primary human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1989 Apr [cited 2018 Nov 20];86(7):2331–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2494663>
75. Osborn L, Kunkel S, Nabel GJ. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1989 Apr [cited 2018 Nov 20];86(7):2336–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2494664>
76. Barnes PJ, Karin M. Nuclear Factor- κ B — A Pivotal Transcription Factor

- in Chronic Inflammatory Diseases. Epstein FH, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Apr 10 [cited 2018 Nov 20];336(15):1066–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091804>
77. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee A-H, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. *Science* (80-) [Internet]. 2004 Oct 15 [cited 2018 Nov 20];306(5695):457–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486293>
78. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia* [Internet]. 2012 Oct 8 [cited 2018 Nov 20];55(10):2565–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869320>
79. Fullerton MD, Steinberg GR, Schertzer JD. Immunometabolism of AMPK in insulin resistance and atherosclerosis. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2013 Feb 25 [cited 2018 Nov 20];366(2):224–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361321>
80. Gonzalez-Teran B, Matesanz N, Nikolic I, Verdugo MA, Sreeramkumar V, Hernandez-Cosido L, et al. p38 and p38 reprogram liver metabolism by modulating neutrophil infiltration. *EMBO J* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2018 Nov 20];35(5):536–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26843485>
81. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* [Internet]. 2009 Aug 26 [cited

2018 Nov 20];15(8):914–20. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633658>

82. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello D V. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes* [Internet]. 2008 Mar 25 [cited 2018 Nov 20];32(3):451–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17895881>
83. Yang L, Calay ES, Fan J, Arduini A, Kunz RC, Gygi SP, et al. S-Nitrosylation links obesity-associated inflammation to endoplasmic reticulum dysfunction. *Science* (80-) [Internet]. 2015 Jul 31 [cited 2018 Nov 20];349(6247):500–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228140>
84. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* [Internet]. 2009 Aug 26 [cited 2018 Nov 20];15(8):930–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633656>
85. Kolodin D, van Panhuys N, Li C, Magnuson AM, Cipolletta D, Miller CM, et al. Antigen- and Cytokine-Driven Accumulation of Regulatory T Cells in Visceral Adipose Tissue of Lean Mice. *Cell Metab* [Internet]. 2015 Apr 7 [cited 2018 Nov 20];21(4):543–57. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863247>
86. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of

- pathogenic IgG antibodies. *Nat Med* [Internet]. 2011 May 17 [cited 2018 Nov 20];17(5):610–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499269>
87. Jiang E, Perrard XD, Yang D, Khan IM, Perrard JL, Smith CW, et al. Essential role of CD11a in CD8⁺ T-cell accumulation and activation in adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jan;34(1):34–43.
88. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. Vol. 1842, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. *Biochim Biophys Acta*; 2014. p. 446–62.
89. Hill AA, Reid Bolus W, Hasty AH. A decade of progress in adipose tissue macrophage biology. *Immunol Rev* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Nov 20];262(1):134–52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319332>
90. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* [Internet]. 2003 Dec 15 [cited 2018 Nov 20];112(12):1796–808. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679176>
91. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet]. 2003 Dec 15 [cited 2018 Nov 20];112(12):1821–30. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679177>

92. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2018 Nov 20];117(1):175–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200717>
93. Cho KW, Zamarron BF, Muir LA, Singer K, Porsche CE, DelProposto JB, et al. Adipose Tissue Dendritic Cells Are Independent Contributors to Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *J Immunol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2018 Nov 20];197(9):3650–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683748>
94. Lee Y-H, Petkova AP, Granneman JG. Identification of an Adipogenic Niche for Adipose Tissue Remodeling and Restoration. *Cell Metab* [Internet]. 2013 Sep 3 [cited 2018 Nov 20];18(3):355–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011071>
95. Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV, et al. Adipocyte Inflammation Is Essential for Healthy Adipose Tissue Expansion and Remodeling. *Cell Metab* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2018 Nov 20];20(1):103–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930973>
96. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YPS, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* [Internet]. 2011 Nov 20 [cited 2018 Nov 20];480(7375):104–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101429>
97. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al.

- Eosinophils and Type 2 Cytokine Signaling in Macrophages Orchestrate Development of Functional Beige Fat. *Cell* [Internet]. 2014 Jun 5 [cited 2018 Nov 20];157(6):1292–308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906148>
98. Kosteli A, Sogari E, Haemmerle G, Martin JF, Lei J, Zechner R, et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2018 Nov 20];120(10):3466–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877011>
99. Wang H, Wang Q, Venugopal J, Wang J, Kleiman K, Guo C, et al. Obesity-induced Endothelial Dysfunction is Prevented by Neutrophil Extracellular Trap Inhibition. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
100. Chen A, Mumick S, Zhang C, Lamb J, Dai H, Weingarth D, et al. Diet Induction of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and its Impact on Obesity. *Obes Res* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2018 Nov 20];13(8):1311–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2005.159>
101. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes* [Internet]. 2005 Jan 2 [cited 2018 Nov 20];29(1):146–50. Available from: <http://www.nature.com/articles/0802839>
102. Kim C-S, Park H-S, Kawada T, Kim J-H, Lim D, Hubbard NE, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes* [Internet]. 2006

Sep 14 [cited 2018 Nov 20];30(9):1347–55. Available from:

<http://www.nature.com/articles/0803259>

103. Spite M, Hellmann J, Tang Y, Mathis SP, Kosuri M, Bhatnagar A, et al. Deficiency of the leukotriene B4 receptor, BLT-1, protects against systemic insulin resistance in diet-induced obesity. *J Immunol* [Internet]. 2011 Aug 15 [cited 2018 Nov 20];187(4):1942–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742977>
104. Mothe-Satney I, Filloux C, Amghar H, Pons C, Bourlier V, Galitzky J, et al. Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice. *Diabetes* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2018 Nov 20];61(9):2311–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688342>
105. Funk SD, Orr AW. Ephs and ephrins resurface in inflammation, immunity, and atherosclerosis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Nov 20];67(1):42–52. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661812001958>
106. Wanschel A, Seibert T, Hewing B, Ramkhelawon B, Ray TD, van Gils JM, et al. Neuroimmune Guidance Cue Semaphorin 3E Is Expressed in Atherosclerotic Plaques and Regulates Macrophage Retention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2013 May [cited 2018 Nov 20];33(5):886–93. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.112.300941>
107. Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y, et al. Semaphorin3E-Induced Inflammation Contributes to Insulin Resistance in

- Dietary Obesity. *Cell Metab* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Nov 20];18(4):491–504. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413113003690>
108. Schmidt AM, Moore KJ. The Semaphorin 3E/PlexinD1 Axis Regulates Macrophage Inflammation in Obesity. *Cell Metab* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Nov 20];18(4):461–2. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155041311300380X>
109. Bellingan GJ, Caldwell H, Howie SE, Dransfield I, Haslett C. In vivo fate of the inflammatory macrophage during the resolution of inflammation: inflammatory macrophages do not die locally, but emigrate to the draining lymph nodes. *J Immunol* [Internet]. 1996 Sep 15 [cited 2018 Nov 20];157(6):2577–85. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805660>
110. Randolph GJ. Emigration of monocyte-derived cells to lymph nodes during resolution of inflammation and its failure in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2018 Nov 20];19(5):462–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00041433-200810000-00005>
111. van Gils JM, Derby MC, Fernandes LR, Ramkhelawon B, Ray TD, Rayner KJ, et al. The neuroimmune guidance cue netrin-1 promotes atherosclerosis by inhibiting the emigration of macrophages from plaques. *Nat Immunol* [Internet]. 2012 Feb 8 [cited 2018 Nov 20];13(2):136–43. Available from:
<http://www.nature.com/articles/ni.2205>
112. Feig JE, Shang Y, Rotllan N, Vengrenyuk Y, Wu C, Shamir R, et al. Statins Promote the Regression of Atherosclerosis via Activation of the

- CCR7-Dependent Emigration Pathway in Macrophages. Niess J-H, editor. PLoS One [Internet]. 2011 Dec 6 [cited 2018 Nov 20];6(12):e28534. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22163030>
113. Wan W, Lionakis MS, Liu Q, Roffê E, Murphy PM. Genetic deletion of chemokine receptor *Ccr7* exacerbates atherogenesis in ApoE-deficient mice. Cardiovasc Res [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2018 Nov 20];97(3):580–8. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovasces/article-lookup/doi/10.1093/cvr/cvs349>
114. Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic Pathways in Immune Cell Activation and Quiescence. Immunity [Internet]. 2013 Apr 18 [cited 2018 Sep 18];38(4):633–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601682>
115. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility. Cell [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2018 Sep 18];160(5):816–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25723161>
116. Ehses JA, Perren A, Eppler E, Ribaux P, Pospisilik JA, Maor-Cahn R, et al. Increased Number of Islet-Associated Macrophages in Type 2 Diabetes. Diabetes [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2018 Nov 20];56(9):2356–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579207>
117. Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, et al. Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. Int J Obes Relat Metab Disord [Internet]. 1993 Nov [cited

- 2018 Nov 20];17(11):631–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8281221>
118. Palmblad J, Hallberg D, Engstedt L. Polymorphonuclear (PMN) function after small intestinal shunt operation for morbid obesity. *Br J Haematol* [Internet]. 1980 Jan [cited 2018 Nov 20];44(1):101–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7378287>
119. Lumeng CN. Innate immune activation in obesity. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2012/10/13. 2013 Feb;34(1):12–29. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23068074>
120. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2004 Mar [cited 2018 Aug 2];8(3):286–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139466>
121. Wheelwright M, Kim EW, Inkeles MS, De Leon A, Pellegrini M, Krutzik SR, et al. All-Trans Retinoic Acid-Triggered Antimicrobial Activity against *Mycobacterium tuberculosis* Is Dependent on NPC2. *J Immunol* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2018 Sep 18];192(5):2280–90. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501203>
122. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science* (80-) [Internet]. 2006 Mar 24 [cited 2018 Sep 18];311(5768):1770–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497887>
123. Aibana O, Franke MF, Huang CC, Galea JT, Calderon R, Zhang Z, et al.

- Impact of Vitamin A and carotenoids on the risk of tuberculosis progression. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):900–9.
124. Workineh M, Mathewos B, Moges B, Gize A, Getie S, Stendahl O, et al. Vitamin D deficiency among newly diagnosed tuberculosis patients and their household contacts: a comparative cross-sectional study. *Arch Public Health* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 18];75:25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28638616>
125. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2000 Feb 19 [cited 2018 Sep 18];355(9204):618–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10696983>
126. Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2002 Apr [cited 2018 Sep 18];50:554–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164408>
127. Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax* [Internet]. 2007 May 25 [cited 2018 Sep 18];62(11):1003–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17526677>
128. Gibney KB, MacGregor L, Leder K, Torresi J, Marshall C, Ebeling PR, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection in Immigrants from Sub-Saharan Africa. *Clin Infect*

- Dis [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2018 Sep 18];46(3):443–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173355>
129. Aibana O, Franke MF, Huang C-C, Galea JT, Calderon R, Zhang Z, et al. Vitamin E Status Is Inversely Associated with Risk of Incident Tuberculosis Disease among Household Contacts. *J Nutr* [Internet]. 2018;148(1):56–62. Available from: <http://academic.oup.com/jn/article/148/1/56/4823701>
130. van Lettow M, Harries AD, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Clark TD, Taha TE, et al. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2004 Dec 21 [cited 2018 Sep 18];4(1):61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613232>
131. Srinivasan A, Syal K, Banerjee D, Hota D, Gupta D, Kaul D, et al. Low plasma levels of cholecalciferol and 13-cis-retinoic acid in tuberculosis: Implications in host-based chemotherapy. *Nutrition* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Sep 18];29(10):1245–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23880094>
132. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2018 Sep 18];37(1):113–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245055>
133. Sudfeld CR, Giovannucci EL, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, et al. Vitamin D status and incidence of pulmonary tuberculosis, opportunistic infections, and wasting among HIV-infected Tanzanian adults

- initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2018 Sep 18];207(3):378–85. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162137>
134. Talat N, Perry S, Parsonnet J, Dawood G, Hussain R. Vitamin D Deficiency and Tuberculosis Progression. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2010 May [cited 2018 Sep 18];16(5):853–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409383>
135. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdán J V., Romeu-García A, García-Ferrer D, Holguín-Gómez R, Iborra-Millet J, et al. Vitamin D status and incidence of tuberculosis among contacts of pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2018 Sep 18];19(1):65–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519792>
136. Cegielski JP, Arab L, Cornoni-Huntley J. Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971–1992. *Am J Epidemiol*. 2012;176(5):409–22.
137. Getz HR, Long ER, Henderson HJ. A study of the relation of nutrition to the development of tuberculosis; influence of ascorbic acid and vitamin A. *Am Rev Tuberc* [Internet]. 1951 Oct [cited 2018 Sep 18];64(4):381–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14885669>
138. Ruslami R, Nijland HMJ, Alisjahbana B, Parwati I, van Crevel R, Aarnoutse RE. Pharmacokinetics and Tolerability of a Higher Rifampin Dose versus the Standard Dose in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2018 Sep 19];51(7):2546–51. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452486>

139. Nijland HMJ, Ruslami R, Stalenhoef JE, Nelwan EJ, Alisjahbana B, Nelwan RHH, et al. Exposure to Rifampicin Is Strongly Reduced in Patients with Tuberculosis and Type 2 Diabetes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2018 Sep 19];43(7):848–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941365>
140. Babalik A, Ulus IH, Bakirci N, Kuyucu T, Arpag H, Dagyildizi L, et al. Plasma Concentrations of Isoniazid and Rifampin Are Decreased in Adult Pulmonary Tuberculosis Patients with Diabetes Mellitus. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Nov [cited 2018 Sep 19];57(11):5740–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979746>
141. Chang MJ, Chae J, Yun H, Lee JI, Choi HD, Kim J, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on the population pharmacokinetics of rifampin in tuberculosis patients. *Tuberculosis* [Internet]. 2015;95(1):54–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2014.10.013>
142. Koethe JR, Jenkins CA, Shepherd BE, Stinnette SE, Sterling TR. An optimal body mass index range associated with improved immune reconstitution among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2018 Sep 18];53(9):952–60. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir606>
143. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Oct 2];39(1):149–55. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820104>

144. Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. Vol. 3, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2000. p. 285–91.
145. Rudolf F, Lemvik G, Abate E, Verkuilen J, Schön T, Gomes VF, et al. TBscore II: Refining and validating a simple clinical score for treatment monitoring of patients with pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2013 Nov 17 [cited 2019 May 14];45(11):825–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24041274>
146. Murphy ME, Wills GH, Murthy S, Louw C, Bateson ALC, Hunt RD, et al. Gender differences in tuberculosis treatment outcomes: a post hoc analysis of the REMoxTB study. *BMC Med* [Internet]. 2018 Dec 17 [cited 2019 May 14];16(1):189. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30326959>
147. Goswami A, Chakraborty U, Mahapatra T, Mahapatra S, Mukherjee T, Das S, et al. Correlates of treatment outcomes and drug resistance among pulmonary tuberculosis patients attending tertiary care hospitals of Kolkata, India. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 14];9(10):e109563. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25289974>
148. Ana Patricia H-G, Susanna Edith M-G, Raúl Alejandro S-G, Arturo O-Á, Martín M-A, Cristian Jazmín R-P, et al. Anthropometric and genetic factors associated with the exposure of rifampicin and isoniazid in Mexican patients with tuberculosis. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2019 May 14];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30939588>

149. Latief M, Dar WR, Sofi N, Dar IA, Kasana B, Hussain M, et al. Novel risk factors and early detection of anti tubercular treatment induced liver injury—Looking beyond American Thoracic Society Guidelines. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 May 14];64(1):26–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166913>
150. Aguilar JP, Arriaga MB, Rodas MN, Martins Netto E. Smoking and pulmonary tuberculosis treatment failure: a case-control study. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2019 Apr 25 [cited 2020 Nov 14];45(2):e20180359. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180359>
151. Prajapati K, Mishra V, Desai M, Solanki R, Naik P. Treatment outcome of patients having extensively drug-resistant tuberculosis in Gujarat, India. *Int J Mycobacteriology* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 14];6(3):289. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28776529>
152. Kurbatova E V, Taylor A, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis (Edinb)* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 May 14];92(5):397–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22789497>
153. Aso H, Kondoh Y, Taniguchi H, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, et al. Noninvasive ventilation in patients with acute exacerbation of pulmonary tuberculosis sequelae. *Intern Med* [Internet]. 2010 [cited 2019 May 14];49(19):2077–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930433>
154. Krapp F, Véliz JC, Cornejo E, Gotuzzo E, Seas C. Bodyweight gain to

- predict treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Oct;12(10):1153–9.
155. Papathakis P, Piwoz E. Nutrition and tuberculosis, a review of literatures and consideration for tuberculosis country program. Washington DC; 2010.
 156. Sarker M, Barua M, Guerra F, Saha A, Aftab A, Latif AHMM, et al. Double Trouble: Prevalence and Factors Associated with Tuberculosis and Diabetes Comorbidity in Bangladesh. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 14];11(10):e0165396. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27798659>
 157. Choi H, Lee M, Chen RY, Kim Y, Yoon S, Joh JS, et al. Predictors of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in South Korea: a prospective cohort study, 2005-2012. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul 2 [cited 2019 May 14];14:360. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24990578>
 158. Chang MJ, Chae JW, Yun HY, Lee JI, Choi HD, Kim J, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on the population pharmacokinetics of rifampin in tuberculosis patients. *Tuberculosis*. 2015 Jan 1;95(1):54–9.
 159. Requena-Méndez A, Davies G, Ardrey A, Jave O, López-Romero SL, Ward SA, et al. Pharmacokinetics of rifampin in peruvian tuberculosis patients with and without comorbid diabetes or HIV. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 May;56(5):2357–63.
 160. Chang MJ, Chae J, Yun H, Lee JI, Choi HD, Kim J, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on the population pharmacokinetics of rifampin in tuberculosis patients. *Tuberculosis* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 May

- 14];95(1):54–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482224>
161. Meressa D, Hurtado RM, Andrews JR, Diro E, Abato K, Daniel T, et al. Achieving high treatment success for multidrug-resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia--an observational cohort study. *Thorax* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 May 14];70(12):1181–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26506854>
162. Montalvo R, Bernabe-Ortiz A, Kirwan DE, Gilman RH. Bioimpedance markers and tuberculosis outcome among HIV-infected patients. *African J Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 14];12(2):47–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30109286>
163. Brodowicz GR, Mansfield RA, McClung MR, Althoff SA. Measurement of body composition in the elderly: Dual energy X-ray absorptiometry, underwater weighing, bioelectrical impedance analysis, and anthropometry. *Gerontology* [Internet]. 1994 [cited 2021 Feb 13];40(6):332–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7867964/>
164. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? [Internet]. Vol. 58, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Wiley-Blackwell; 2004 [cited 2021 Feb 13]. p. 119–33. Available from: </pmc/articles/PMC1884581/>
165. Blix, Hege; Viktil K. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients [Internet]. [cited 2021 Feb 13]. Available from:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1885-642X2010000100006

166. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* [Internet]. 1985 [cited 2021 Feb 13];66(3):219–25. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.offcampus.lib.washington.edu/3931319/>
167. Gopinath A, Wilson M. Factors affecting drug absorption and distribution [Internet]. Vol. 21, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Feb 13]. p. 223–8. Available from: <http://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472029920300254/fulltext>
168. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans [Internet]. Vol. 49, *Clinical Pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet*; 2010 [cited 2021 Feb 13]. p. 71–87. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.offcampus.lib.washington.edu/20067334/>
169. Krogstad V, Peric A, Robertsen I, Kringen MK, Vistnes M, Hjelmæsæth J, et al. Correlation of Body Weight and Composition With Hepatic Activities of Cytochrome P450 Enzymes. *J Pharm Sci*. 2021 Jan 1;110(1):432–7.
170. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Liu W, Parsons LM, Salfinger M, et al. Concentration-dependent Mycobacterium tuberculosis killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2007 Nov [cited 2021 Feb 13];51(11):3781–8. Available from: </pmc/articles/PMC2151424/>
171. Cheymol G. *Clinical Pharmacokinetics of Drugs in Obesity: An Update*.

- Clin Pharmacokinet [Internet]. 1993 [cited 2021 Feb 13];25(2):103–14.
Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.offcampus.lib.washington.edu/8403734/>
172. Tomankova V, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Effects of obesity on liver cytochromes P450 in various animal models [Internet]. Vol. 161, Biomedical Papers. PALACKY UNIV; 2017 [cited 2021 Feb 13]. p. 144–51. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.offcampus.lib.washington.edu/28546638/>
173. Rodríguez-Morató J, Goday A, Langohr K, Pujadas M, Civit E, Pérez-Mañá C, et al. Short- and medium-term impact of bariatric surgery on the activities of CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, and CYP1A2 in morbid obesity. Sci Rep [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Feb 13];9(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57002-9>
174. Brill MJE, Diepstraten J, Van Rongen A, Van Kralingen S, Van Den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children [Internet]. Vol. 51, Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet; 2012 [cited 2021 Feb 13]. p. 277–304. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.offcampus.lib.washington.edu/22448619/>
175. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: Applying clinical pharmacokinetics. Vol. 38, Clinical Pharmacokinetics. Adis International Ltd; 2000. p. 415–26.
176. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics: Implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2000 [cited 2021 Feb 13];39(3):215–31. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.offcampus.lib.washington.edu/11111111/>

gov.offcampus.lib.washington.edu/11020136/

177. Cohen LG, DiBiasio A, Lisco SJ, Hurford WE. Fluconazole serum concentrations and pharmacokinetics in an obese patient. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 1997 Sep 10 [cited 2021 Feb 13];17(5):1023–6. Available from: <https://accpjournals-onlinelibrary-wiley-com.offcampus.lib.washington.edu/doi/full/10.1002/j.1875-9114.1997.tb03793.x>
178. Warrings B, Samanski L, Deckert J, Unterecker S, Scherf-Clavel M. Impact of Body Mass Index on Serum Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics. *Ther Drug Monit*. 2020 Sep;
179. Sanofi-Aventis. RIFADIN label. US LLC; 2010.
180. Fox W. Whither short-course chemotherapy? [Internet]. Vol. 75, *British Journal of Diseases of the Chest*. Br J Dis Chest; 1981 [cited 2021 Feb 13]. p. 331–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7030377/>
181. Rieder H. Interventions for tuberculosis control and elimination. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris France. 2002. 1–162 p.
182. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2018 Apr 5];208(9):1464–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901086>
183. Hudson A, Imamura T, Gutteridge W, Kanyok T, Nunn P. The current anti-TB drug research and development pipeline.
184. Arioli V, Berti M, Carniti G, Randisi E, Rossi E, Scotti R. Antibacterial

- activity of DL 473, a new semisynthetic rifamycin derivative. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 1981 Aug [cited 2021 Feb 13];34(8):1026–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7319918>
185. Ji B, Truffot-Pernot C, Lacroix C, Raviglione MC, O’Brien RJ, Olliaro P, et al. Effectiveness of rifampin, rifabutin, and rifapentine for preventive therapy of tuberculosis in mice. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1993 [cited 2021 Feb 13];148(6 I):1541–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8256897/>
186. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2020 [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
187. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2009;9(3):153–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70041-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70041-6)
188. World Health Organization (WHO). TB Country Peru profile [Internet]. Web. 2021 [cited 2021 Aug 24]. p. 1. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22ES%22&iso2=%22PE%22
189. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, Floyd K, Jaramillo E, Lonroth K, et al. M 1050. *N Engl J Med*. 2010;1050–8.
190. Jave Oswaldo, Contreras Mariana, Hernández Andrés. Situación de la

- tuberculosis multirresistente en Perú. *Acta Médica Peru* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 10];34(2):114–25. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000200007
191. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2018 Feb 10];34(2):299. Available from: <http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2384>
192. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. 2015.
193. Ministerio de Salud DG de E. *Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015*. Lima; 2015.
194. Luis Asencios, Neyda Quispe, Alberto Mendoza-Ticona, Elena Leo LV, Oswaldo Jave CB. *Vigilancia Nacional de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosos, Perú 2005-2006*. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2009;26(3):278–87.
195. Organization WH. *Global tuberculosis report 2018*. World Health Organization; 2018. 231 p.
196. World Health Organization (WHO). *Global tuberculosis report 2016*. 2015. - Google Académico [Internet]. [cited 2021 Feb 14]. Available from: <https://scholar.google.com/scholar?q=WHO. WHO Global tuberculosis report 2016. 2015.>
197. Mitchison DA. *Antimicrobial therapy of tuberculosis: Justification for currently recommended treatment regimens* [Internet]. Vol. 25, *Seminars in*

- Respiratory and Critical Care Medicine. *Semin Respir Crit Care Med*; 2004 [cited 2021 Feb 14]. p. 307–15. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16088472/>
198. Lowman E W HF. The prevention of streptomycin resistance by combined chemotherapy. *Br Med J [Internet]*. 1952 May 31 [cited 2021 Feb 14];1(4769):1157–62. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2023663/>
199. Colangeli R, Helb D, Sridharan S, Sun J, Varma-Basil M, Hazbón MH, et al. The *Mycobacterium tuberculosis* *iniA* gene is essential for activity of an efflux pump that confers drug tolerance to both isoniazid and ethambutol. *Mol Microbiol [Internet]*. 2005 Mar [cited 2021 Feb 14];55(6):1829–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15752203/>
200. Grosset J, Truffot-Pernot C, Lacroix C, Ji B. Antagonism between isoniazid and the combination pyrazinamide-rifampin against tuberculosis infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 1992 [cited 2021 Feb 14];36(3):548–51. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1622164/>
201. E. Q-R, M. A, Moretti F. Bases moleculares de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Diagnóstico Biológico [Internet]*. 2001 [cited 2021 Oct 21];50(4):6. Available from:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000400006
202. Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, et al. Drug-Associated Adverse Events and Their Relationship with Outcomes

- in Patients Receiving Treatment for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa [Internet]. Vol. 8, PLoS ONE. PLoS One; 2013 [cited 2021 Feb 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667572/>
203. Cox V, Brigden G, Crespo RH, Lessem E, Lynch S, Rich ML, et al. Global programmatic use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Feb 14];22(4):407–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562988/>
204. Vella V, Racalbuto V, Guerra R, Marra C, Moll A, Mhlanga Z, et al. Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2018 Mar 6];15(9):1170–5, i. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=15&issue=9&spage=1170>
205. Becerra MC, Huang C-C, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. 2009 [cited 2019 Nov 9]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.15894>
206. Fisher-Hoch susan P, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. *Scandinavian J Infect Dis*. 2010;40(11–12):888–93.
207. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, Laserson KF, Holtz TH, Finlay A, et

- al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis* [Internet]. 2007 Aug 15 [cited 2016 Oct 3];196 Suppl(Supplement_1):S86-107. Available from:
http://jid.oxfordjournals.org/cgi/content/long/196/Supplement_1/S86
208. Heysell SK, Ogarkov OB, Zhdanova S, Zorkaltseva E, Shugaeva S, Gratz J, et al. Undertreated HIV and drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Irkutsk, Siberia. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2018 Mar 6];20(2):187–92. Available from:
<http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=20&issue=2&spage=187>
209. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1).
210. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. Vol. 4, *PLoS ONE*. 2009.
211. Wang MG, Huang WW, Wang Y, Zhang YX, Zhang MM, Wu SQ, et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. Vol. 11, *Infection and Drug Resistance*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 873–87.
212. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: A systematic review and meta-analysis. Vol. 167, *Archives of Internal Medicine*. 2007. p. 335–42.
213. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova

- E, et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. Vol. 60, Thorax. 2005. p. 130–5.
214. United Nations Development Programme. Gender and Tuberculosis Making the investment case for programming that addresses the specific vulnerabilities and needs of both males and females who are affected by or at risk of tuberculosis. 2015.
215. Alemayehu M, Gelaw B, Abate E, Wassie L, Belyhun Y, Bekele S, et al. Active tuberculosis case finding and detection of drug resistance among HIV-infected patients: A cross-sectional study in a TB endemic area, Gondar, Northwest Ethiopia. *Int J mycobacteriology* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Mar 6];3(2):132–8. Available from: <http://www.ijmyco.org/article.asp?issn=2212-5531;year=2014;volume=3;issue=2;spage=132;epage=138;aulast=Alemayehu>
216. Isaakidis P, Das M, Kumar AM V, Peskett C, Khetarpal M, Bamne A, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients in metropolitan Mumbai, India. Tyagi AK, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2018 Mar 6];9(10):e110461. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0110461>
217. Cui Z, Lin M, Nie S, Lan R. Risk factors associated with Tuberculosis (TB) among people living with HIV/AIDS: A pair-matched case-control study in Guangxi, China. Jin X, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Mar 30 [cited 2018 Mar 6];12(3):e0173976. Available from:

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0173976>

218. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):1091–101.
219. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. Wilkinson KA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2018 Mar 6];12(4):e0175925. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430796>
220. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes mellitus is associated with cavities, smear grade, and multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):685–92.
221. Rajan J V., Ferrazoli L, Waldman EA, Simonsen V, Ferreira P, Telles MA, et al. Diabetes increases the risk of recent-transmission tuberculosis in household contacts in São Paulo, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2018 Mar 6];21(8):916–21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786800>
222. Li W-B, Zhang Y-Q, Xing J, Ma Z-Y, Qu Y-H, Li X-X. Factors associated with primary transmission of multidrug-resistant tuberculosis compared with healthy controls in Henan Province, China. *Infect Dis poverty* [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 2];4:14. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25806104>
223. Tang S, Tan S, Yao L, Li F, Li L, Guo X, et al. Risk factors for poor

- treatment outcomes in patients with MDR-TB and XDR-TB in China: Retrospective multi-center investigation. *PLoS One*. 2013;8(12):1–8.
224. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Gemert W van, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J [Internet]*. 2012 Jun 1 [cited 2021 Oct 26];39(6):1425. Available from: [/pmc/articles/PMC3393766/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21431989/)
225. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. Vol. 77, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 469–78.
226. Demile B, Zenebu A, Shewaye H, Xia S, Guadie A. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in a tertiary armed force referral and teaching hospital, Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2018 May 31;18(1).
227. Fox L, Kramer MR, Haim I, Priess R, Metvachuk A, Shitrit D. Comparison of isoniazid monoresistant tuberculosis with drug-Susceptible tuberculosis and multidrug-Resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]*. 2011 Jul [cited 2021 Feb 14];30(7):863–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21431989/>
228. Vadwai V, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Determination of risk factors for isoniazid monoresistance and multidrug-resistant tuberculosis in treatment failure patients. *Scand J Infect Dis [Internet]*. 2012 Jan [cited 2021 Feb 14];44(1):48–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21923626/>

229. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, Musser JM, Graviss EA. Drug-resistant tuberculosis: A disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2021 Feb 14];53(1):5–11. Available from: <https://scholars.houstonmethodist.org/en/publications/drug-resistant-tuberculosis-a-disease-of-target-populations-in-ho>
230. O’Riordan P, Schwab U, Logan S, Cooke G, Wilkinson RJ, Davidson RN, et al. Rapid Molecular Detection of Rifampicin Resistance Facilitates Early Diagnosis and Treatment of Multi-Drug Resistant Tuberculosis: Case Control Study. Dheda K, editor. *PLoS One* [Internet]. 2008 Sep 9 [cited 2021 Feb 14];3(9):e3173. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0003173>
231. Elmi OS, Hasan H, Abdullah S, Jeab MZM, Alwi Z Bin, Naing NN. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: A retrospective study. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Feb 14];9(10):1076–85. Available from: <https://jids.org/index.php/journal/article/view/6162>
232. Diandé S, Sangaré L, Kouanda S, Dingtoumda BI, Mourfou A, Ouédraogo F, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in four centers in burkina faso, West Africa. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2021 Feb 14];15(3):217–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19728781/>
233. De Souza MB, Antunes CMDF, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *J Bras*

- Pneumol. 2006 Sep;32(5):430–7.
234. Mohd Shariff N, Shah SA, Kamaludin F. Previous treatment, sputum-smear nonconversion, and suburban living: The risk factors of multidrug-resistant tuberculosis among Malaysians. *Int J Mycobacteriology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Feb 14];5(1):51–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927990/>
235. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: A systematic review. *Vol. 61, Thorax*. 2006. p. 158–63.
236. Liang L, Wu Q, Gao L, Hao Y, Liu C, Xie Y, et al. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis: A study from China. *Thorax*. 2012;67(7):632–8.
237. Gler MT, Macalintal LE, Raymond L, Guilatco R, Quelapio MID, Tupasi TE. Multidrug-resistant tuberculosis among previously treated patients in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 May;15(5):652–6.
238. Merza MA, Farnia P, Tabarsi P, Khazampour M, Masjedi MR, Velayati AA. Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB centre in Iran: A retrospective analysis. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(7):511–9.
239. Chuchottaworn C, Thanachartwet V, Sangsayunh P, Than TZM, Sahassananda D, Surabotsophon M, et al. Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. Munderloh UG, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 7 [cited 2021 Feb 14];10(10):e0139986. Available

from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0139986>

240. Gao J, Ma Y, Du J, Zhu G, Tan S, Fu Y, et al. Later emergence of acquired drug resistance and its effect on treatment outcome in patients treated with Standard Short-Course Chemotherapy for tuberculosis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016 Dec 4 [cited 2021 Feb 14];16(1):26. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/16/26>
241. Putri FA, Burhan E, Nawas A, Soepandi PZ, Sutoyo DK, Agustin H, et al. Body mass index predictive of sputum culture conversion among MDR-TB patients in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2018 Mar 6];18(5):564–70. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=18&issue=5&spage=564>
242. Range N, Friis H, Mfaume S, Magnussen P, Chanualucha J, Kilale A, et al. Anti-tuberculosis drug resistance pattern among pulmonary tuberculosis patients with or without HIV infection in Mwanza, Tanzania. *Tanzan J Health Res* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Mar 6];14(4):243–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26591721>
243. Li X-X, Lu W, Zu R-Q, Zhu L-M, Yang H-T, Chen C, et al. Comparing risk factors for primary multidrug-resistant tuberculosis and primary drug-susceptible tuberculosis in Jiangsu province, China: a matched-pairs case-control study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2015 Feb [cited 2016 Oct 2];92(2):280–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535310>
244. Park HO, Kim SH, Moon SH, Byun JH, Kim JW, Lee CE, et al.

- Association between Body Mass Index and Sputum Culture Conversion among South Korean Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis in a Tuberculosis Referral Hospital. *Infect Chemother* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Mar 6];48(4):317–23. Available from:
<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2016.48.4.317>
245. Hall II R. Evolving Larger: Dosing Anti-Tuberculosis (TB) Drugs in an Obese World. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2015 Oct 30 [cited 2016 Oct 2];21(32):4748–51. Available from:
<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=21&issue=32&spage=4748>
246. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2009 Dec [cited 2018 Apr 5];23(4):791–815, vii. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909885>
247. Ministerio de Salud (MINSA). Norma Tecnica de Salud para La Atencion Integral de Personas Afectadas por Tuberculosis [Internet]. 2013. Available from:
ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715_2013_MINSA.pdf
248. Cohen T, Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant M. tuberculosis of heterogeneous fitness. *Nat Med* [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 Apr 6];10(10):1117–21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378056>
249. Mohammed-Rajput NA, Smith DC, Mamlin B, Biondich P, Doebbeling BN, Open MRS Collaborative Investigators for the OMC. OpenMRS, a

- global medical records system collaborative: factors influencing successful implementation. AMIA . Annu Symp proceedings AMIA Symp [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 6];2011:960–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22195155>
250. Kang H. The prevention and handling of the missing data. Korean J Anesth [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 15];(5):402–6. Available from: www.ekja.org<http://dx>.
251. OPS. Manual Para el Diagnóstico Bacteriológico de la TBC. Vol. 1. 2008.
252. Afghani B, Stutman HR. Polymerase chain reaction for diagnosis of M. tuberculosis: comparison of simple boiling and a conventional method for DNA extraction. Biochem Mol Med. 1996;57:14–8.
253. Kempker RR, Kipiani M, Mirskhulava V, Tukvadze N, Magee MJ, Blumberg HM, et al. Acquired Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. Emerg Infect Dis • www.cdc.gov/eid • [Internet]. 2015 [cited 2019 May 21];21(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2106.141873>
254. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 May 21];13(11):1320–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861002>
255. ML del M, MJ FR, S MV, V. TB. Tuberculosis resistente a fármacos. Vol. 21, An Med Interna (Madrid). 2004. p. 190–6.
256. Ershova J V, Kurbatova E V, Moonan PK, Cegielski JP. Acquired

- resistance to second-line drugs among persons with tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 May 21];55(12):1600–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22942206>
257. Temple B, Ayakaka I, Ogwang S, Nabanjja H, Kayes S, Nakubulwa S, et al. Rate and amplification of drug resistance among previously-treated patients with tuberculosis in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2019 May 21];47(9):1126–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808360>
258. Cegielski JP, Dalton T, Yagui M, Wattanaamornkiet W, Volchenkov G V, Via LE, et al. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2019 May 21];59(8):1049–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057101>
259. Shin SS, Keshavjee S, Gelmanova IY, Atwood S, Franke MF, Mishustin SP, et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2019 May 21];182(3):426–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413630>
260. Patricia T Kent B, George P Kubica Ph. *Public Health Mycobacteriology A Guide For The level III In laboratory*. Virginia; 1985.
261. Canetti, G; Froman, S; Grosset, J; Hauduroy, P; Langerová, M; Mahler, H T; Meissner, G; Mitchison, D A; Sula L, Canetti G, Froman S, Grosset J, Hauduroy P, Langerova M, et al. *Mycobacteria: Laboratory Methods for*

- Testing Drug Sensitivity and Resistance. Bull Wld Hlth Org. 1963;29(December 1961):565–78.
262. Bjorntorp P, Bray GA, Carroll KK, Chuchalin A, Dietz WH, Ehrlich GE, et al. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Tech Rep Ser. 2000;253.
263. S LA, C LV, H EL, T NQ, V LH, S CC. Niveles de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con coinfección VIH / tuberculosis, Lima, 1998-2001. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2021 Oct 26];23(2):98–103. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/1068>
264. WHO. Tuberculosis Country Profiles [Internet]. 2016 [cited 2016 May 11]. Available from: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>
265. StataCorp. Stata Statistical Software Release 16. College Station, TX; 2019.
266. Berhan A, Berhan Y, Yizengaw D. A meta-analysis of drug resistant tuberculosis in Sub-Saharan Africa: how strongly associated with previous treatment and HIV co-infection? Ethiop J Health Sci. 2013 Nov 1;23(3):271–82.
267. Girum T, Muktar E, Lentiro K, Wondiye H, Shewangizaw M. Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis of the prevalence, determinants and treatment outcome. Trop Dis Travel Med Vaccines. 2018 Dec;4(1).
268. WHO. Global Tuberculosis Report 2016. Cdc 2016 [Internet]. 2016;(Global TB Report 2016):214. Available from:

<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0%0Ahttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+title%230>

269. United Nations. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development .:. Sustainable Development Knowledge Platform [Internet]. The 2030 Agenda for Sustainable Development. 2015 [cited 2017 Jun 23]. Available from:
<https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld>
270. United Nations. Sustainable development goals [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 23]. Available from:
<http://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>
271. Kaushik B, Brunette MJ, Fu X, Liu B. Customizable, scalable and reliable community-based mobile health interventions. Proc 4th ACM MobiHoc Work Pervasive Wirel Healthc - MobileHealth '14 [Internet]. 2014;43–8. Available from: <http://dl.acm.org/citation.cfm?doid=2633651.2633659>
272. Mitchell NS, Catenacci VA, Wyatt HR, Hill JO. Obesity: overview of an epidemic. Psychiatr Clin North Am [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Sep 19];34(4):717–32. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098799>
273. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. Lancet (London, England) [Internet]. 2011 Feb 12 [cited 2018 Sep

- 19];377(9765):557–67. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295846>
274. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA* [Internet]. 2010 Jan 20 [cited 2018 Sep 19];303(3):235. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071471>
275. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv Nutr* [Internet]. 2016 Jan 15;7(1):66–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773015>
276. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2011 Mar 22;29(1):415–45. Available from:
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
277. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2018 Sep 18];37(3):333–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22546772>
278. Lonroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2018 Sep 18];39(1):149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820104>
279. PALMER CE, JABLON S, EDWARDS PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am Rev Tuberc* [Internet]. 1957 Oct [cited 2018 Sep 18];76(4):517–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13470303>
280. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, Palmer CE. Height, weight,

- tuberculous infection, and tuberculous disease. *Arch Environ Health*. 1971 Jan;22(1):106–12.
281. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur J Respir Dis*. 1986 Nov;69(5):355–62.
282. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung G, et al. Lower risk of tuberculosis in obesity. *Arch Intern Med*. 2007 Jun;167(12):1297–304.
283. Tobin DM, Ramakrishnan L. TB: the Yin and Yang of lipid mediators. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2018 Sep 18];13(4):641–5. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489213001173>
284. Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, McFarland R, Vickery TW, Ray JP, et al. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell* [Internet]. 2012 Feb 3 [cited 2018 Sep 18];148(3):434–46. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867412000104>
285. World Health Organization (WHO). WHO End TB Strategy. Internet. 2015. p. 1.
286. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory data repository. Internet. 2019. p. 1.
287. Oxlade O, Piatek A, Vincent C, Menzies D. Modeling the impact of tuberculosis interventions on epidemiologic outcomes and health system costs. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 Feb 13;15:141. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884339>

288. Chaves Torres NM, Quijano Rodríguez JJ, Porras Andrade PS, Arriaga MB, Netto EM. Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019 Dec 27;14(12):e0226507–e0226507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31881023>
289. Wingfield T, Boccia D, Tovar MA, Huff D, Montoya R, Lewis JJ, et al. Designing and implementing a socioeconomic intervention to enhance TB control: Operational evidence from the CRESIPT project in Peru. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 Aug 21 [cited 2021 Feb 21];15(1):810. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-2128-0>
290. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E, et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med* [Internet]. 2018 Jul 3;15(7):e1002595–e1002595. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969463>
291. do Socorro Nantua Evangelista M, Maia R, Toledo JP, de Abreu RG, Braga JU, Barreira D, et al. Second month sputum smear as a predictor of tuberculosis treatment outcomes in Brazil. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018 Jun 28;11(1):414. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954436>
292. Ramarokoto H, Randriamiharisoa H, Rakotoarisaonina A, Rasolovavalona T, Rasolofo V, Chanteau S, et al. Bacteriological follow-up of tuberculosis

- treatment: a comparative study of smear microscopy and culture results at the second month of treatment. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis*. 2002 Oct;6(10):909–12.
293. Q L, K A, MM A, D S, VM B, MA L. Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014 Nov 18 [cited 2021 Oct 26];2014(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403701/>
294. Yen Y-F, Yen M-Y, Lin Y-P, Shih H-C, Li L-H, Chou P, et al. Directly Observed Therapy Reduces Tuberculosis-Specific Mortality: A Population-Based Follow-Up Study in Taipei, Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 22 [cited 2021 Oct 26];8(11):e79644. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079644>
295. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2009 Mar;46(3):302–9.
296. Liu Q, Abba K, Alejandria MM, Sinclair D, Balanag VM, Lansang MAD. Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Nov;2014(11):CD006594.
297. Yen Y-F, Yen M-Y, Lin Y-P, Shih H-C, Li L-H, Chou P, et al. Directly observed therapy reduces tuberculosis-specific mortality: a population-based follow-up study in Taipei, Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 22;8(11):e79644–e79644. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278152>

298. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. Vol. 5, *Nature Immunology*. 2004. p. 133–9.
299. Steinmann GG. Changes in the human thymus during aging. Vol. 75, *Current topics in pathology*. 1986. p. 43–88.
300. Rossi DJ, Bryder D, Zahn JM, Ahlenius H, Sonu R, Wagers AJ, et al. Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 28;102(26):9194–9.
301. Pang WW, Price EA, Sahoo D, Beerman I, Maloney WJ, Rossi DJ, et al. Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec 13;108(50):20012–7.
302. Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis*. 2007 Jul;11(7):762–8.
303. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010-2011. *Public Heal action*. 2013 Sep;3(3):230–4.
304. Nagy LE. Recent insights into the role of the innate immune system in the development of alcoholic liver disease. Vol. 228, *Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine; 2003. p. 882–90.
305. Spiering MJ. Primer on the immune system. Vol. 37, *Alcohol Research*:

- Current Reviews. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA); 2015.
306. Pasala S, Barr T, Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. Vol. 37, Alcohol research : current reviews. 2015. p. 185–97.
307. Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. Vol. 37, Alcohol Research: Current Reviews. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA); 2015.
308. Saha B, Momen-Heravi F, Kodys K, Szabo G. MicroRNA cargo of extracellular vesicles from alcohol-exposed monocytes signals naive monocytes to differentiate into M2 macrophages. *J Biol Chem*. 2016 Jan 1;291(1):149–59.
309. Sarkar D, Katherine Jung M, Joe Wang H, Sarkar DK. Alcohol and the Immune System.
310. Alvarez-Uria G, Pakam R, Midde M, Naik PK. Incidence and mortality of tuberculosis before and after initiation of antiretroviral therapy: an HIV cohort study in India. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014 Dec 9;17(1):19251. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499123>
311. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis*. 2007 May;11(5):544–9.
312. Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and

- meta-analysis. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis.* 2013 Mar;17(3):299–307.
313. Agbor AA, Bigna JJR, Billong SC, Tejiokem MC, Ekali GL, Plottel CS, et al. Factors associated with death during tuberculosis treatment of patients co-infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: an 8-year hospital-based retrospective cohort study (2006-2013). *PLoS One* [Internet]. 2014 Dec 15;9(12):e115211–e115211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25506830>
314. Ambadekar NN, Zodpey SP, Soni RN, Lanjewar SP. Treatment outcome and its attributes in TB-HIV co-infected patients registered under Revised National TB Control Program: a retrospective cohort analysis. *Public Health.* 2015 Jun;129(6):783–9.
315. Belayneh M, Giday K, Lemma H. Treatment outcome of human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infected patients in public hospitals of eastern and southern zone of Tigray region, Ethiopia. *Brazilian J Infect Dis an Off Publ Brazilian Soc Infect Dis.* 2015;19(1):47–51.
316. Liew SM, Khoo EM, Ho BK, Lee YK, Mimi O, Fazlina MY, et al. Tuberculosis in Malaysia: predictors of treatment outcomes in a national registry. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis.* 2015 Jul;19(7):764–71.
317. Hongguang C, Min L, Shiwen J, Fanghui G, Shaoping H, Tiejie G, et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing. *Epidemiol Infect.* 2015 Jan;143(1):150–6.

318. Yoon YS, Jung J-W, Jeon EJ, Seo H, Ryu YJ, Yim J-J, et al. The effect of diabetes control status on treatment response in pulmonary tuberculosis: a prospective study. *Thorax*. 2017 Mar;72(3):263–70.
319. El-Shabrawy M, El-Shafei DA. Evaluation of treatment failure outcome and its predictors among pulmonary tuberculosis patients in Sharkia Governorate, 2013–2014. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2017 Jan 1;66(1):145–52.
320. Hanrahan CF, Golub JE, Mohapi L, Tshabangu N, Modisenyane T, Chaisson RE, et al. Body mass index and risk of tuberculosis and death. *AIDS*. 2010 Jun 19;24(10):1501–8.
321. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung G, et al. Lower risk of tuberculosis in obesity. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 25;167(12):1297–304.
322. O’Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The Immune Response in Tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013 Mar 21;31(1):475–527.
323. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083–96.
324. Bhargava A, Chatterjee M, Jain Y, Chatterjee B, Kataria A, Bhargava M, et al. Nutritional Status of Adult Patients with Pulmonary Tuberculosis in Rural Central India and Its Association with Mortality. *PLoS One*. 2013 Oct 24;8(10).

325. Moreno VGJ. Medición de la grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica, pliegues cutáneos y ecuaciones a partir de medidas antropométricas. Análisis comparativo. Rev Esp Salud Publica [Internet]. 2001 [cited 2021 Feb 22];75(3):12. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272001000300006
326. USDH. International Compilation of Human Research Standards 2020 Edition [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://www.privacyinternational.org/reports>
327. James WPT, Ferro-Luzzi A, Waterlow JC. Definition of chronic energy deficiency in adults. Report of a working party of the International Dietary Energy Consultative Group. Eur J Clin Nutr. 1988;42(12):969–81.

X ANEXOS

- **Anexo 1: Aprobación ética previa (o similar)**

Incluir la aprobación ética de el o los estudio(s) primarios, o documentos de apoyo y garantía de la institución que aprobó su ejecución.

- **Anexo 2: Instrumento(s) de recolección de los datos**

Incluir los cuestionarios, fichas de revisión de historias clínicas, etc. En la investigación 1 es **obligatorio** incluir el formato final de la pregunta o ítem usado para medir la exposición y desenlace del estudio de tesis.

- **Anexo 3: Consentimiento informado, asentimiento informado y/u hoja informativa**

Si es que aplica

- **Anexo 4: Otros anexos**

Anexo 4.1

Actividades rutinarias de atención	Actividades del estudio que se añadirán a la rutina
---	--

Diagnóstico de TB activa	<p>En personas que acuden a los centros de salud con síntomas de TB activa, se utiliza la baciloscopía de esputo.</p> <p>También se le indica una radiografía de tórax y el descarte de VIH.</p>	<p>En pacientes con TB activa, se usarán el cultivo del esputo y la prueba de sensibilidad de la cepa de <i>M. tuberculosis</i>. El estudio proveerá además el pago de la radiografía de tórax y el descarte de VIH.</p>
Tratamiento de la TB activa	<p>Toda persona diagnosticada con TB activa recibe un tratamiento con esquemas estandarizados y supervisados siguiendo las normas de la OMS.</p>	<p>No habrá cambio a la atención rutinaria.</p>
Seguimiento durante el tratamiento de la TB activa	<p>Para el seguimiento mensual del tratamiento hasta el fin de ese tratamiento, solo se usa la baciloscopía de esputo.</p>	<p>Se usará cultivo a los 2 meses después de iniciar su tratamiento. También se usará cultivo durante el tratamiento, si es que una prueba rutinaria en el establecimiento de salud indica un resultado positivo de</p>

		<p>baciloscopía o de cultivo luego de haber iniciado su tratamiento un resultado negativo de baciloscopía o de cultivo.</p>
<p>Seguimiento después del fin del tratamiento</p>	<p>No se hacen evaluaciones programadas después del fin del tratamiento.</p>	<p>Se usará cultivo a los 12 meses del enrolamiento y 24 meses después del fin del tratamiento, si es que el participante presenta síntomas respiratorios. Se usará una (si el participante se encuentra en tratamiento) o dos (si el participante ha culminado su tratamiento) baciloscopías y cultivos, dependiendo de la condición del participante.</p>
<p>Diagnóstico de TB activa en los contactos domiciliarios</p>	<p>Si es que el trabajador del establecimiento de salud realiza una visita domiciliaria cuando un paciente con TB inicia tratamiento, ese trabajador pregunta si en</p>	<p>Cuando se enrolan en el estudio, y durante las visitas de 2, 6 y 12 meses post-enrolamiento, a aquellos contactos domiciliarios con síntomas de TB se les hará cultivo del esputo y prueba de</p>

sus contactos hay sensibilidad para diagnosticar personas con síntomas de la TB activa. Este estudio TB, y le indica a la pagará también la radiografía persona con síntomas que de tórax de los contactos acuda al establecimiento domiciliarios si el para que se le haga una establecimiento de salud indica baciloscopía de esputo y que es necesaria. una evaluación clínica (incluyendo una radiografía si el médico del establecimiento de salud indica que es necesaria).

Es posible que un médico del establecimiento pida a las personas con síntomas respiratorios que se les realiza una radiografía del tórax. No se ha programado ninguna otra evaluación de contactos domiciliarios.

	Actividades rutinarias de atención	Actividades del estudio que se añadirán a la rutina (continuación)
Diagnóstico de infección latente de TB en los contactos domiciliarios	<p>Cuando un paciente con TB activa inicia su tratamiento, se aplica la prueba de tuberculina (PPD) a sus contactos domiciliarios de 0-15 años de edad. No se repite el PPD.</p>	<p>Se brindará la prueba de tuberculina a todos los contactos domiciliarios, a partir del primer mes de vida, al inicio del estudio. En aquellos que, al inicio, tuvieron un resultado negativo en la prueba tuberculina, se les repetirá la prueba a los 6 meses. En aquellos que, en la visita de 6 meses, tuvieron un resultado negativo en la prueba tuberculina, se les repetirá la prueba a los 12 meses.</p>
Tratamiento de infección latente de TB en los	<p>Se proporciona la quimioprofilaxis con isoniacida a personas de</p>	<p>No habrá cambio a la atención rutinaria.</p>

contactos 19 años de edad o
domiciliarios menores que viven con un
paciente con TB.

Otros

Se recogerá y almacenará una muestra de sangre de cada participante del estudio. Además, se hará el descarte de VIH. La sangre almacenada fue analizada posteriormente para evaluar deficiencia de micro-nutrientes y proteínas, así como otras comorbilidades. A todas las cepas de TB se le harán pruebas microbiológicas. También se almacenarán todas estas cepas. Se extraerá ADN de los aislamientos de TB y/o las muestras de esputo, y fueron sometidas a identificación genética y posterior archivo.

Anexo 4.2

January 13, 2014

Cálculo de variables socio-económicas usando análisis de componentes principales (en inglés, PCA)

Ana and Zibiao - Division of Global Health Equity at the Brigham and Women's Hospital

Se creó la variable de "estatus socioeconómico" a nivel de hogar utilizando toda la base de datos de los casos de índice (dado que solo en los casos de índice se recopiló la información a nivel de hogar).

Detalle de los pasos:

1. Seleccionar las variables relevantes relacionadas con estatus socioeconómico (nombrada SES) de la base de datos;
2. Reclasificar las variables seleccionadas como binarias en base a un juicio a priori sobre lo que se asocia con estatus socioeconómico alto y bajo en la configuración del estudio como sigue:

Variable	Valor	Diccionario
Tipo de vivienda (observado)	1	Departamento o casa
	0	Algo menos que un departamento / casa (Vivienda fuera de la ciudad/ calle / almacen / espacio no destinado a la

		habitación humana / cabaña o choza / local provisional)
Número de personas por habitación	1	Menos de 3
	0	Mas de 2
Material de la pared exterior	1	Bloque de ladrillo o cemento
	0	Algo menos que ladrillo o cemento (Roca o sillar con cal o cemento / Adobe / Tierra apisonada / Palos con barro / Roca con barro / madera / Esteras)
Material de piso primario	1	Parquet o madera pulida / Asfalto o vinilo Azulejo / Azulejo o Teraza
	0	Cemento o ladrillo / Tablas de madera / tierra
Material primario del techo	1	Concreto reforzado
	0	Algo menos que concreto reforzado (Madera / Hojas de zinc / tejas hechos con barro / Paja con barro / Paja , hojas de palma)
Tipo de abastecimiento de agua.	1	Red pública dentro de casa
	0	Algo menos que red pública dentro de casa (red pública fuera de la casa pero dentro del edificio / red pública spicket / pozo en la casa / cuenca comunal / camión cisterna o similar)

Tipo de instalaciones sanitarias.	1	Red pública dentro de casa
	0	Algo menos que red pública dentro de casa (no hay baño / zanja de río o canal / pozo ciego / tanque séptico / casa)
Tipo de energía en la casa.	1	Electricidad / gas
	0	Algo menos que la electricidad (Sin iluminación / Petróleo / Luz de velas / Velas + Keroseno / Electricidad + Aceite / Velas + Electricidad / Electricidad + Keroseno)
Luz	1	Electricidad
	0	Ninguna

*13 casos no informaron dormitorio, los recodificamos con 1 dormitorio.

3. Se realizó un análisis descriptivo de las variables seleccionadas observando medias, frecuencias y desviación estándar

Simple Statistics								
	Room density	Light type	Water supply	House type	Roof type	Floor type	Wall type	sanitation
Mean	0.64	0.99	0.88	0.88	0.67	0.28	0.86	0.88
StD	0.48	0.11	0.33	0.33	0.47	0.45	0.35	0.32

Correlation Matrix								
	Room density	light	water	house	roof	floor	wall	sanitation
Room density	1	-0.03	0.072	0.08	0.106	0.059	0.077	0.087
light		1	0.087	0.027	0.072	0.038	0.07	0.0839
water			1	0.211	0.187	0.137	0.201	0.8313
house				1	0.256	0.1	0.367	0.2403
roof					1	0.321	0.538	0.1947
floor						1	0.172	0.1319
wall							1	0.211
sanitation								1

El suministro de agua y el saneamiento están altamente correlacionados, y el 97% de la casa está usando electricidad. Así que dejamos caer las variables de suministro de agua y luz en el proceso de PCA.

Sintaxis para PCA

Run PCA with proc princomp:

```
Proc princomp data=pca1 out=prin;
```

```
Var BR_bin house roof floor wall sanitation;
```

```
Run;
```

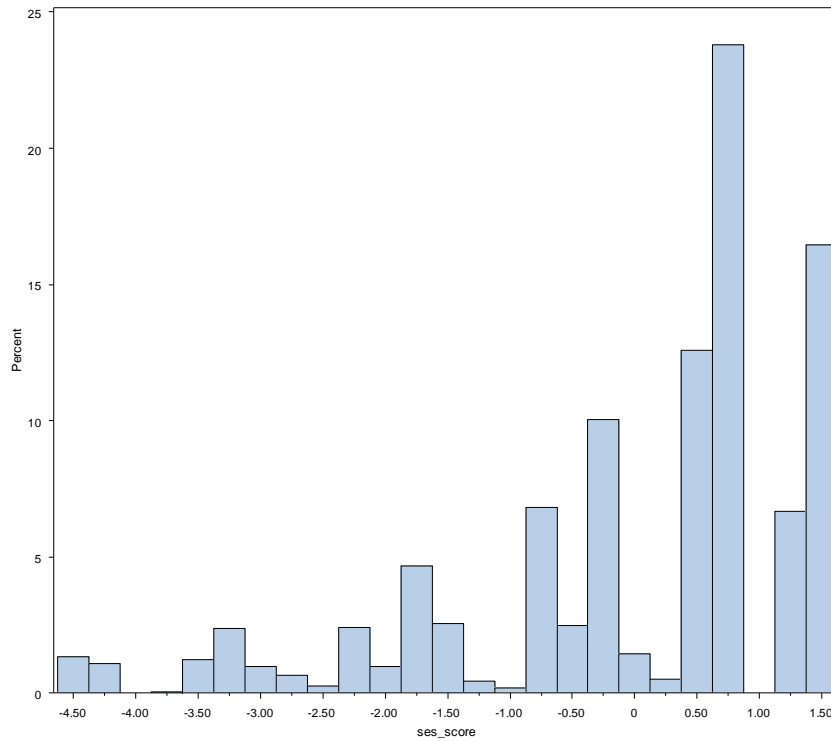
Eigenvectors						
	Prin1	Prin2	Prin3	Prin4	Prin5	Prin6
room	0.16	0.91	0.32	-0.19	0.02	0.04
density						
sanitation	0.35	0.22	-0.34	0.77	-0.35	0.00
house	0.42	0.07	-0.50	-0.10	0.73	-0.18
roof	0.53	-0.19	0.22	-0.24	-0.34	-0.68
floor	0.33	-0.23	0.69	0.40	0.40	0.20
wall	0.53	-0.15	-0.13	-0.37	-0.27	0.68

Basándonos en las propiedades de nuestros datos, solo conservamos el primer componente.: **Prin1**.

Renombramos **Prin1** como nuestra variable socio-económica:

Sintaxis de SAS para PCA

Observamos el histograma de SES_score



4. Creamos el estatus categórico socioeconómico SES_cat basados en el SES_score:

Ses_cat = High if ses_score >1;

SES_cat = Middle if 0.25 <= ses_score <= 1

SES_cat = Low if ses_score < 0.25

	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
high	1010	23.11	1010	23.11
low	1770	40.50	2780	63.62
middle	1590	36.38	4370	100.00

Frequency Missing = 82