



Asociación entre cannabis y resultados negativos del tratamiento antituberculosis: una revisión sistemática y metaanálisis.

Association among cannabis use and negative outcomes of tuberculosis treatment: a systematic review and metaanalysis.

Trabajo de Investigación para optar por el título profesional de Médico Cirujano

ALUMNOS:

Max Hector Arangoitia Fernandez Baca.

Fredy Daniel Bustamante Villanueva

Felix Eduardo Cuti Simon

ASESORES

Paulo Jorge Martín Ruiz Grosso

César Augusto Ugarte Gil

LIMA - PERÚ

2021

Jurado

Presidente: Dr. Leandro Huayanay Falconi

Vocal: Dr. William Wilfredo Chavez Frias

Secretario: Dr. Enrique Sergio Valdivia Nuñez

Fecha de sustentación: 22 de mayo del 2021

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TRABAJO DE INVESTIGACION

ASESOR

Dr. Paulo Jorge Martín Ruiz Grosso

Instituto de medicina tropical Alexander von Humboldt

Departamento Académico de Clínicas Medicas

ORCID: 0000-0001-8003-5171

ASESOR

Dr. César Augusto Ugarte Gil

Instituto de medicina tropical Alexander von Humboldt

Departamento Académico de Clínicas Medicas

ORCID: 0000-0002-2833-9087

Dedicatoria:

El presente trabajo está dedicado íntegramente a nuestros padres, asesores y miembros de la facultad de medicina quienes nos guiaron siempre por el mejor camino.

Agradecimientos:

Agradecemos a la Facultad de Medicina Alberto Hurtado por brindarnos el máximo honor de ser partícipes de su historia, a los maestros que dejaron su huella en nosotros.

Fuentes de financiamiento

Ninguno.

Declaración del autor:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con el presente trabajo.

Tabla de contenidos

Introducción.....	1
Objetivos.....	5
Material y métodos.....	5
Resultados.....	9
Discusión.....	12
Conclusiones.....	16
Referencias bibliográficas.....	17
Anexos: tablas, gráficos y figuras.....	26

Resumen.

Antecedentes. La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública global con altas tasas de muerte, mala adherencia y pérdida en el seguimiento, entre los factores asociados se ha visto que el consumo de cannabis podría favorecer la transmisión e infección de TB, así como también los resultados desfavorables del tratamiento. **Objetivo.** Desarrollar una revisión sistemática respecto a la asociación entre el consumo de cannabis y resultados negativos del tratamiento anti TB (muerte, pérdida en el seguimiento y falla del tratamiento). **Material y métodos.** Se desarrolló una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y Scopus, utilizando los términos: “tuberculosis”, “cannabis use”, entre otros, incluyendo estudios de cohorte, casos y controles y transversales publicados hasta el 31 de diciembre del 2020. **Resultados:** Se encontró un total de 246 estudios, 7 ingresaron al análisis final. Como parte del análisis principal, no se encontraron estudios que se ajusten exactamente con nuestra definición de resultados negativos. En cuanto al análisis secundario, se realizó una revisión sistemática de cada resultado negativo asociado a cannabis de forma individual, 3 estudios aportaron información entre asociación de consumo de cannabis y pérdida en el seguimiento. **Conclusiones.** En base a la revisión sistemática se encontraron estudios que podrían sugerir una posible asociación entre el consumo de cannabis y la pérdida del seguimiento de los pacientes con tuberculosis, sin embargo los resultados no son concluyentes.

Palabras clave: “tuberculosis”, “cannabis”, “uso de cannabis”, “abuso de cannabis”

Summary

Background. Tuberculosis (TB) is a global public health problem with high rates of death, poor adherence and loss to follow up, among the associated factors it has been described that cannabis use could favor TB transmission and infection, as well as the unfavorable treatment results. **Objective.** To perform a systematic review regarding the association between cannabis use and negative TB treatment outcomes (death, loss to follow-up, and treatment failure). **Materials and methods.** A bibliographic search was carried out in Pubmed, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), Cochrane Central Register of Controlled Trials and Scopus, using the terms: “tuberculosis”, “cannabis use”, among others. Cohorts, case-control and cross-sectional studies published until December 31, 2020 were considered. **Results:** A total of 246 studies were found, 7 were included to final analysis. With regards to the main analysis, no study did not adjust exactly with the definition of bad TB outcome. Regarding secondary analysis, a systematic review of each negative result associated with cannabis was carried out individually, 3 studies suggest information between association of cannabis use and loss in follow-up. **Conclusions:** Based on the systematic review there could be evidence of a possible association between cannabis use and loss of follow-up in TB patients, however the results are inconclusive.

Keywords: “tuberculosis”, “cannabis”, “cannabis use”, “cannabis abuse”

Introducción

La tuberculosis (TB) ha sido, hasta la aparición de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la principal causa de muerte por un agente infeccioso en todo el mundo, con aproximadamente 1.4 millones de muertes en 2019 según el informe 2020 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (1,2) Esta enfermedad afecta principalmente a los países en vías de desarrollo, en los que se reportan el 98% de todos los casos según datos de la OMS en 2019 (1). Estos países concentran una mayor prevalencia de factores de riesgo para la propagación y el desarrollo de TB como son algunos factores nutricionales y sociales, incluyendo el acceso a la asistencia sanitaria (3-5).

Pese a los esfuerzos de los sistemas de salud, todavía hay una gran cantidad de personas que no tienen acceso, fracasan o no completan el tratamiento para la tuberculosis sensible. (1,6,7) En efecto, el éxito del tratamiento antituberculosis alcanza solo el 85% de los pacientes, niveles por debajo del 90% establecido como meta para finalizar con la epidemia mundial de TB. (8) Asimismo, en el caso de la tuberculosis multidrogo resistente (MDR), el éxito del tratamiento (53%) no llega al nivel mínimo (75%) propuesto por la OMS en su plan 2011-2015, para lograr una reducción global en los niveles de tuberculosis resistente (9) A nivel mundial, las tasas de mala adherencia al tratamiento de la tuberculosis varían de acuerdo a la región estudiada, pudiendo alcanzar niveles de 21.29% en Etiopía o hasta 50% en la India (6;10) Asimismo, se estiman que las pérdidas durante el seguimiento alcanzan a niveles entre el 2.5% y el 44.9% (11). En consecuencia, surge el desarrollo de cepas de tuberculosis resistente a los medicamentos. (7;11)

La tuberculosis farmacorresistente se considera un importante problema de salud pública en todo el mundo. (1,8,9) En 2019, el 3.3% de los casos nuevos y el 18% de los casos tratados previamente fueron producidos por cepas de TB multidrogorresistentes (MDR) y resistentes a la rifampicina (RR-TB), respectivamente. (1) Los países de los territorios de la antigua Unión Soviética notificaron al menos el 20% de los casos nuevos y más del 50% de los casos tratados previamente como cepas resistentes. (1) Los casos de TB-MDR son más difíciles de tratar, requieren tratamientos más largos y costosos, los medicamentos utilizados son menos efectivos y producen efectos secundarios más graves con una mayor probabilidad de fracaso y muerte. (12,13) Dentro de los esfuerzos para mejorar la tasa de éxito del tratamiento anti TB, tanto sensible como resistente, se debe identificar aquellos factores que favorecen la aparición de resultados negativos de la tuberculosis. (12)

Factores de riesgo como el tratamiento previo, los trastornos de salud mental y abuso de sustancias, bajo nivel educativo, los bajos ingresos económicos, el sexo masculino y la percepción de maltrato por parte del personal de salud están asociados con resultados no satisfactorios en el tratamiento para tuberculosis. (14-17) Entre otros, los trastornos por consumo de tabaco y alcohol han sido los factores de riesgo más importantes y ampliamente estudiados para la mala adherencia al tratamiento antituberculosis (18-21). *Wang et al.* encontraron en su metaanálisis que los pacientes en tratamiento antituberculosis, que fumaban, tenían mayores probabilidades de resultados desfavorables como fallo del tratamiento, traslado a diferentes instalaciones de tratamiento, pérdida del seguimiento y muerte (aOR= 1.23, 95% IC: 1.14-1.33), BK positivo o conversión de cultivo tardía (aOR 1.55, IC

del 95% 1.04–2.07) y pérdida durante el seguimiento (aOR 1.35; IC del 95%: 1.21–1.50); *Samuels et al.* encontraron en su metaanálisis de pacientes con TB MDR / XDR, que el riesgo relativo combinado (RR) de resultados fallidos era mayor en personas con abuso de alcohol (RR= 1.45 IC 95%: 1.21–1.74). (19-22).

Por otro lado, menos estudiada es la asociación entre el consumo de cannabis y la mala adherencia al tratamiento, en general. En el caso de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se reportó que el consumo de cannabis se asoció con una menor tasa de adherencia a los medicamentos antirretrovirales (ARV) en comparación con aquellos que no consumieron cannabis. (23, 24) *De Jong et al.* por su parte, reportaron que no había una asociación clara, positiva o negativa, entre fumar marihuana y la adherencia a la terapia ARV (OR = 0.92, IC del 95% = 0.4–1.9); sin embargo, en el grupo que reportó náuseas moderadas a severas, encontraron que fumar marihuana tiende a mejorar la adherencia a los ARV (OR = 3.3 p = 0.07 IC 95% = 0.9 - 12), aunque este hallazgo no fue significativo. (25),

En todo el mundo, el consumo de cannabis es muy frecuente, y lo consumen más de 192 millones de personas (3.9% de la población). (26) Algunos estudios indican que el consumo de cannabis podría favorecer la transmisión e infección por tuberculosis; por ejemplo, se ha encontrado reportes de casos en los que el uso compartido de pipas se relaciona con la aparición de brotes de tuberculosis entre los usuarios. (27-30) El mecanismo que podría explicar la causalidad entre el consumo de cannabis y la infección por tuberculosis se le atribuye a la capacidad del cannabis de provocar daño en el epitelio respiratorio y disminución de la inmunidad natural pulmonar, así pues el cannabis se asocia con la disminución del

aclaramiento mucociliar lo cual genera acumulación mucosa y predispone a la colonización de agentes infecciosos, por otro lado se sabe que los cannabinoides se asocian con la alteración en la expresión de citoquinas tras la afección a los linfocitos B, T y células natural killer (NK). (31-35) Asimismo, condiciones relacionadas al uso de cannabis, como los trastornos de salud mental, ya sea depresivos o por consumo de otras drogas, se asocian con una respuesta inmune mal regulada caracterizada por daño en la inmunidad celular e inflamación, lo cual se consideraría como característica común con otras comorbilidades entre ellas TB. (36, 37)

Como se ha visto, existen algunos mecanismos tanto biológicos como por asociación con otros factores de riesgo por los cuales el consumo de cannabis podría tener un efecto sobre el tratamiento para TB. Este estudio tiene como objetivo revisar sistemáticamente la literatura sobre la asociación del consumo de cannabis y los resultados negativos del tratamiento antituberculosis (muerte, pérdida en el seguimiento y falla de tratamiento).

Objetivos

Principal:

Desarrollar una revisión sistemática respecto a la asociación entre el consumo de cannabis y resultados negativos del tratamiento anti TB (muerte, pérdida en el seguimiento y falla del tratamiento).

Secundario:

Desarrollar una revisión sistemática respecto a la asociación entre el consumo de cannabis y cada resultado negativo por separado, es decir, tomando en cuenta, muerte, pérdida en el seguimiento, falla de tratamiento.

Desarrollar una revisión sistemática respecto a la asociación entre el consumo de cannabis y mala adherencia al tratamiento

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA para informar nuestros hallazgos (ANEXO 1).

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos en las siguientes bases de datos electrónicas: Pubmed, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Biblioteca virtual de la salud (BVS) y Scopus, de acuerdo con los términos de búsqueda previamente establecidos, sin distinción de idioma, y cuya fecha de publicación haya sido hasta el 31 de diciembre de 2020, la literatura gris no se incluyó en esta búsqueda. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: “Tuberculosis” y “Marihuana”. Los términos de búsqueda exactos utilizados para

la búsqueda en PubMed se pueden encontrar en la Tabla 1. Los términos precisos utilizados para la búsqueda en las otras bases de datos utilizadas se pueden encontrar en el Suplemento de la Tabla 1.

Se buscó estudios transversales, de casos y controles, cohortes, ensayos clínicos y metaanálisis que hayan reportado cualquier información sobre el uso de cualquier forma de preparado de cannabis y resultados negativos para el tratamiento de la tuberculosis (definidos para este estudio como la suma de los casos catalogados como pérdida durante el seguimiento, muerte o fracaso del tratamiento). El análisis primario se realizó sobre la asociación de resultados negativos y cualquier forma de uso de preparados de cannabis. El diagnóstico de tuberculosis pulmonar, el consumo de cannabis y los resultados se definieron, inicialmente, de acuerdo con la definición de cada estudio (*as per the study*) y, además, se consideró los resultados mala adherencia y pérdidas durante el seguimiento para análisis exploratorios. Se excluyó a los estudios que contenían información exclusivamente sobre personas menores de 18 años. Para el análisis primario, se incluyó los estudios que proporcionaron datos respecto al número de pacientes con TB, consumidores y no consumidores de cannabis, con y sin resultados negativos del tratamiento, y que informaron mediciones de asociación (OR, PR o RR) ajustadas o no ajustadas con intervalos de confianza. Para el análisis secundario, propusimos realizar una revisión sistemática mediante una definición más estricta de exposición (tipo de uso de cannabis) y resultado: muerte, pérdida durante el seguimiento y falla, por separado, así como para los datos provenientes de un estudio diseñado específicamente para abordar la asociación entre resultados negativos para el

tratamiento de la tuberculosis y el uso de cannabis, por localización y perfil de resistencia a antibióticos TB (no MDR, MDR, XDR)

Definiciones de resultado

Para evaluar la asociación entre el consumo de cannabis y los resultados negativos, extrajimos información sobre el número de consumidores y no consumidores de cannabis con y sin el resultado de interés, así como el tamaño del efecto (OR, PR o RR) con intervalos de confianza. Para incluir toda la diversidad de información disponible, no utilizamos una definición rígida de falla o pérdida del seguimiento durante el tratamiento, incluso si existieron definiciones nuevas o antiguas estas fueron consideradas según la definición de cada estudio (42).

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados fueron revisados por los siguientes autores: MA, FB y FC, de forma independiente, para seleccionar aquellos que satisfagan los criterios de inclusión. En este paso, utilizamos un enfoque más inclusivo, buscando aumentar la sensibilidad de este procedimiento para detectar artículos adecuados y luego revisar los artículos a texto completo.

Los artículos seleccionados para el análisis de texto completo fueron evaluados por los autores MA, FC y FB de forma independiente, utilizando una guía estructurada para identificar y registrar los resultados primarios y secundarios y las variables independientes para cada estudio, así como para verificar los criterios de inclusión para el estudio (Anexo 2). El proceso de búsqueda y selección de artículos se resume en la Figura 1. La evaluación de la calidad se realizó utilizando la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para los estudios de cohortes y de casos y controles, y la

lista de verificación de evaluación crítica del JBI para los estudios transversales.
(38–41)

Análisis de los datos

Para el análisis primario se sintetizó la información de los estudios que tuvieron resultados negativos de TB como resultado primario. También se realizó una síntesis por separado de los resultados secundarios (fracaso del tratamiento, pérdidas durante el seguimiento, muerte o adherencia) que se encontraron en la búsqueda. Las definiciones se establecieron inicialmente según el estudio, sin embargo, durante una inspección más cercana de los artículos de *Govender et al.* y *Holtz et al.* las definiciones de sus resultados parecían más cercanas a las de pérdidas durante el seguimiento y se consideraron en ese grupo. (ANEXO 4)

Para tener una estimación objetiva de cada análisis, utilizamos los Odds Ratio (OR), de cada estudio, con intervalos de confianza del 95% y en caso los estudios no los hayan presentado en sus resultados se procedió a estimarlos.

Resultados

Como resultado de la búsqueda inicial, se encontró un total de 246 artículos, 48 en Pubmed/Medline, 10 en Cochrane, 51 en la Biblioteca virtual de la salud (BVS) y 137 en Scopus. Se detectaron 60 artículos duplicados y, posteriormente, se excluyó 143 artículos durante la revisión de títulos-resúmenes y 40 durante la revisión de texto completo. Adicionalmente, se añadieron 4 artículos que se encontraron tras una búsqueda bibliográfica complementaria previo a la elaboración del protocolo y durante la elaboración de la discusión, dichos artículos no se encontraron en la búsqueda de las diferentes bases de datos con los términos propuestos, pero por su relevancia se añadieron al estudio. Ver **Figura 1**.

Finalmente, se seleccionaron 7 artículos, los cuales reportaron el uso de marihuana en pacientes en tratamiento antituberculosis y que además informaron al menos uno de los resultados de interés (muerte, pérdida de seguimiento, fracaso del tratamiento o adherencia). Ningún estudio evaluó la asociación entre el consumo de cannabis y malos resultados de tratamiento antituberculosis de forma primaria, en la forma que fue definido para este estudio. Se encontraron cuatro estudios utilizando datos nacionales daneses entre los años 2009 y 2014 informados por *Holden et al.*(42–45)

Holden et al. (4 estudios) y *Govender et al.* reportaron análisis utilizando datos longitudinales de estudios de cohortes, mientras que *Holtz et al.* y *Souza et al.* reportaron metodologías de casos y controles y estudios transversales, respectivamente. Solo *Souza et al.* presentó un informe detallado de cómo se midió el consumo de cannabis, utilizando el instrumento de prueba de detección de

consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST por sus siglas en inglés) para identificar a las personas que podrían requerir alguna intervención de salud con respecto a cierta forma de consumo de cannabis (46). *Holtz et al.*, midieron el cannabis y el mandrax (una mezcla de metacualona y antihistamínico, que todavía se usa como droga recreativa) como parte de la misma variable en Sudáfrica (47).

Un estudio de *Holden et al.* informó como "resultado desfavorable" al número de casos definidos como falla, interrupción o falta de información acerca del resultado de tratamiento (42). En este estudio la interrupción del tratamiento se definió como aquella que se da por un mínimo de 2 meses, mientras que falla se definió como cultivo positivo durante el último mes de la fase de continuación y fue similar a los definidos por la OMS. (48) En el resto de este manuscrito, usaremos el término pérdida en el seguimiento en lugar de interrupción. Dos estudios, ambos de *Holden et al.*, excluyeron a los pacientes que seguían tratamiento para las formas de tuberculosis resistentes MDR, XDR e isoniazida, así como a los que murieron o fueron trasladados a otros centros. Uno de los estudios reportó los datos de todos los pacientes con TB pulmonar fuera de los criterios de exclusión mencionados (n = 1440) mientras que el otro solo reportó aquellos con TB extrapulmonar (n = 396). (43)

Las pérdidas durante el seguimiento se encontraron como resultado de los análisis en otros tres estudios. (47,49,50) *Holtz et al.* y *Holden et al.* definieron pérdida durante el seguimiento según las recomendaciones de la OMS, mientras que *Govender et al.* lo definió como "no adherencia" y consistió en aquellos que no estaban tomando sus medicamentos al final de la fase intensiva de tratamiento, y está más alineado con la definición de pérdida durante el seguimiento. (49)

Solo uno de los estudios, de *Holden et al.* informaron el efecto del consumo de cannabis sobre la muerte relacionada a TB durante el tratamiento, mientras que solo *Souza et al.* informaron datos sobre el efecto del consumo de cannabis sobre la adherencia, definido como la falta de al menos 1 dosis de medicación antituberculosa durante el periodo de tratamiento.

Dos estudios, ambos de *Holden et al.*, informaron resultados desfavorables del tratamiento anti TB, excluyendo a los pacientes con TB MDR y XDR, los que murieron durante el tratamiento y los que fueron transferidos para recibir tratamiento a otro centro. Como ambos estudios tomaban definiciones de resultado distintos a los establecidos como objetivo principal de este estudio, además de tomar dos poblaciones diferentes, uno solamente de TB pulmonar y el otro solamente de TB extrapulmonar, decidimos no sintetizar esta información. Individualmente, uno de los estudios reportó que los pacientes que informaron haber consumido cannabis tenían 4.1 veces más posibilidades de resultados desfavorables de tuberculosis pulmonar en comparación con los no consumidores de cannabis (OR = 4.1, 95% IC: 2.75 - 6.02). (51) Un resultado de magnitud similar en el estimado puntual, pero sin significación estadística se encontró en el reporte de personas con TB extrapulmonar (OR = 4.83; IC 95%: 0.96-24.4; n = 396). (43)

En cuanto al análisis secundario, se realizó una revisión sistemática de cada resultado negativo asociado a cannabis de forma individual, 3 estudios aportaron información entre asociación de consumo de cannabis y perdida en el seguimiento.

Los únicos resultados sobre la asociación entre el consumo de cannabis y la muerte relacionada a TB durante el tratamiento mostraron evidencia de asociación (HR:

1.77; IC95%: 1.04-3.02). El uso de cannabis que requeriría alguna intervención no se asoció con la no adherencia al tratamiento de la tuberculosis en el estudio de *Souza et al* (OR= 1.48 IC 95%: 0.37-5.93).

Discusión:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica respecto a la asociación entre el consumo de cannabis y los resultados negativos del tratamiento antituberculosis, incluyendo la muerte, falla o las pérdidas durante el seguimiento. Ninguna investigación respondió esta pregunta como resultado principal, un estudio encontró asociación (OR = 4.1; IC del 95%: 2.75-6.02) entre consumo de cannabis y un resultado desfavorable (compuesto por pérdida al seguimiento, falla en el tratamiento y no identificación de la persona), sin tener el componente de mortalidad. Tres estudios fueron interpretados respecto a la asociación entre consumo de cannabis y pérdida en el seguimiento *Holden et al.* (OR: 4.83, IC del 95%: 0.96-24.4), *Holtz et al.* (aOR 179; IC del 95%:4.7–68.5, p<0.05) Y *Govender et al.* (OR calculado: 6.8; 95% CI: 1.75-26.3)

Además, el consumo de cannabis se encontró asociado con mortalidad relacionada con la tuberculosis (HR:1.77; IC: 1.04-3.02); mientras que su asociación con resultados desfavorables en la TB extrapulmonar no fue estadísticamente significativa (OR = 4.83; IC del 95%: 0.96-24.4) tampoco la asociación de TB y adherencia al tratamiento (OR= 1.48 IC 95%: 0.37-5.93.).

Algunos puntos relevantes con respecto a la definición y mediciones del uso de marihuana, resultados de tratamiento antituberculosis y la población de estudio deben ser tomados en cuenta. En primer lugar, ningún estudio tuvo como objetivo

principal medir la asociación entre cannabis y resultados del tratamiento antituberculoso, por lo que los resultados del presente estudio deben ser interpretados teniendo en cuenta que podría haber deficiencias tanto en la definición de la variable de exposición como respuesta, así como en la calidad de los datos recogidos.

Con relación a la variable de exposición, el consumo de cannabis no fue definido claramente en los estudios, siendo considerado como un antecedente consignado en la historia clínica o en los cuestionarios aplicados a los pacientes; solamente *Santo et al.* utilizó el puntaje ASSIST, como instrumento para clasificar los patrones de consumo de cannabis. Por su parte, *Holtz et al.* consideraron el consumo de cannabis y mandrax (droga recreativa de la familia de los barbitúricos utilizada en Sudáfrica) como un solo grupo. Ningún estudio informó la cantidad, duración, frecuencia o vía de ingesta del cannabis.

Con respecto a la definición de resultados del tratamiento de la tuberculosis, esta fue heterogénea entre los estudios. En los estudios de *Holden et al.* utilizaron las definiciones actuales de la OMS, con excepción de un estudio que consideró mortalidad como aquella relacionada con la tuberculosis. *Govender et al.* consideraron adherencia como la persistencia en el tratamiento de la TB hasta la fase activa; por lo que el resultado de este estudio fue considerado pérdida en el seguimiento. *Holtz et al.* utilizaron el término fracaso del tratamiento, para referirse a los pacientes con pérdida durante el seguimiento, este término fue introducido en 2013 por la OMS en reemplazo de fracaso de tratamiento. *Santo et al.* consideraron adherencia como la asistencia de los pacientes a todas sus consultas médicas.

En cuanto a la población de estudio, los estudios se desarrollaron en tres países diferentes: Dinamarca, Brasil y Sudáfrica, un país de ingresos altos y dos países de ingresos medio-altos, respectivamente. La población danesa estuvo conformada por groenlandeses, daneses propiamente dichos y nacidos en el extranjero, este último grupo presentó la mayor prevalencia de casos de tuberculosis, los estudios sudafricano y brasileño no reportaron detalles sobre su población de origen.

En resumen, encontramos falta de información en las definiciones de la variable de exposición (uso de cannabis) lo cual no permite evaluar la relación dosis-respuesta con miras a fundamentar causalidad en la asociación. Se encontró alguna heterogeneidad en la definición de las variables resultado, sin embargo, se pudieron hacer equivalencias utilizando la información que los estudios proveyeron. Finalmente, la mayor parte de los datos provienen de estudios realizados en población danesa, que tiene una baja incidencia de enfermedad tuberculosa, además de un sistema de salud más eficiente, haciendo más difícil poder extrapolar sus resultados a otros países en vías de desarrollo.

Con respecto a la vía causal del consumo de cannabis y los resultados negativos del tratamiento antituberculosis, se podrían considerar aspectos tanto moleculares como epidemiológicos. Por ejemplo, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* activa macrófagos, células T y linfocitos como parte de la respuesta inmunitaria. Este linaje de células autoinmunes comparte en común un receptor CB2 relacionado con la función normal de las células en diferentes proporciones. Algunos artículos muestran que los cannabinoides pueden actuar como agonistas de estos receptores (CB2), por lo que disminuyen la producción de citocinas al alterar la respuesta de

las células autoinmunes necesarias para contrarrestar la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. (50–52)

Sin embargo, en cada estudio los OR no se ajustaron a otros factores, lo que significa que la asociación encontrada entre el consumo de cannabis y los resultados negativos del tratamiento de la tuberculosis podría confundirse con factores como el sexo masculino, el consumo de sustancias, los antecedentes de enfermedades mentales y el nivel socioeconómico bajo. *Holden et al.* encontraron que el sexo masculino se asocia, independientemente de otras variables, con resultados desfavorables para la TB (44); por otro lado, la información publicada en el Informe Mundial sobre Drogas del año 2020 sugiere que existe una mayor prevalencia de consumo de cannabis en la población masculina. (26) Esta asociación podría ser incluso más compleja, ya que algunos estudios han informado que las diferencias fisiológicas mostraron que el efecto del cannabis podría diferir según el sexo, probablemente debido a factores del metabolismo, lo que sugiere una posible interacción entre el consumo de cannabis y el sexo para un efecto modificado sobre el resultado del tratamiento antituberculosis (53,54).

Otras posibles variables de confusión podrían ser la presencia de otros trastornos ya sean mentales o por uso de sustancias comunes. Por ejemplo, se ha encontrado en la literatura una asociación consistente entre los trastornos depresivos, el alcohol y otros trastornos por uso de sustancias y los resultados negativos del tratamiento de la tuberculosis; que a su vez son trastornos comórbidos con el consumo de cannabis, así la asociación encontrada en este estudio podría no estar presente al controlar estas variables (37,55,56). Además, se podría observar un posible efecto moderador

para estas variables, ya que se ha descubierto que tanto el uso de sustancias como los trastornos del estado de ánimo alteran la respuesta inmunitaria.

Una limitación común observada en estudios previos es la inexactitud de medir la cantidad consumida, concentración, tipo de cannabinoide y comparar las diferentes formas de consumo; todas estas variables son un punto a considerar para futuras investigaciones ya que podrían ayudar a comprender el aspecto dosis-respuesta de la asociación. (57).

Conclusiones

En base a la revisión sistemática se encontraron estudios que podrían sugerir una posible asociación entre el consumo de cannabis y la pérdida del seguimiento de los pacientes con tuberculosis, sin embargo los resultados no son concluyentes.

Aun así, se necesita de más estudios que soporten esta asociación controlando los posibles confusores, especialmente el consumo de otras sustancias tanto legales como ilegales, así como por la presencia de trastornos de salud mental como depresión y psicosis crónicas. Sugerimos que se desarrollen estudios longitudinales en países de mayor prevalencia con énfasis en el consumo de cannabis en pacientes con tuberculosis, considerando cantidad, frecuencia, tiempo y vía de consumo, en los que se pueda evaluar directamente su asociación con los malos resultados del tratamiento, así como también el desarrollo de intervenciones específicas en subgrupos de pacientes con TB que sean consumidores de cannabis, intervenciones que involucren tanto al paciente como a su entorno.

Referencias

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. WHO methods and data sources for life tables 1990-2019 (Global Health Estimates Technical Paper WHO/DDI/DNA/GHE/2020.2) [Internet]. [cited 2021 May 16]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_cod_methods.pdf?sfvrsn=37bcfacc_5
3. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. 2013;2013:1–11.
4. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence to Action. *Am J Public Health*. 2011 Apr;101(4):654–62.
5. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*. 2009 Jun;68(12):2240–6.
6. Zegeye A, Dessie G, Wagnew F, Gebrie A, Islam SMS, Tesfaye B, et al. Prevalence and determinants of anti-tuberculosis treatment non-adherence in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. Mandalakas AM, editor. *PLoS ONE*. 2019 Jan 10;14(1):e0210422.

7. Vijay S, Kumar P, Chauhan LS, Vollepore BH, Kizhakkethil UP, Rao SG. Risk Factors Associated with Default among New Smear Positive TB Patients Treated Under DOTS in India. Pai M, editor. PLoS ONE. 2010 Apr 6;5(4):e10043.
8. Stop TB partnership. The Global Plan to End TB 2018-2022.
9. Stop TB Partnership (World Health Organization). The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011.
10. Kulkarni P, Akarte S, Mankeshwar R, Bhawalkar J, Banerjee A, Kulkarni A. Non-Adherence of New Pulmonary Tuberculosis Patients to Anti-Tuberculosis Treatment. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(1):67.
11. San Lin K. Loss to Follow-Up (LTFU) during Tuberculosis Treatment. In: *Healthcare Access - Regional Overviews [Working Title] [Internet]. IntechOpen; 2019*
12. Kibret KT, Moges Y, Memiah P, Biadgilign S. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis under DOTS-Plus: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Infect Dis Poverty.* 2017 Dec;6(1):7.
13. World Health Organization, World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/>

14. Ambaw F, Mayston R, Hanlon C, Medhin G, Alem A. Untreated depression and tuberculosis treatment outcomes, quality of life and disability, Ethiopia. *Bull World Health Organ*. 2018 Apr 1;96(4):243–55.
15. Chandra M, Rana P, Chandra K, Arora VK. Tuberculosis - Depression syndemic: A public health challenge. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019 Jan;66(1):197–202.
16. Di Gennaro F, Pizzol D, Cebola B, Stubbs B, Monno L, Saracino A, et al. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberculosis*. 2017 Mar;103:44–51.
17. Viana PV de S, Paiva NS, Villela DAM, Bastos LS, de Souza Bierrenbach AL, Basta PC. Factors associated with death in patients with tuberculosis in Brazil: Competing risks analysis. Horne DJ, editor. *PLoS ONE*. 2020 Oct 8;15(10):e0240090.
18. Silva MR, Pereira JC, Costa RR, Dias JA, Guimarães MDC, Leite ICG. Drug addiction and alcoholism as predictors for tuberculosis treatment default in Brazil: a prospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2017 Dec;145(16):3516–24.
19. Wang EY, Arrazola RA, Mathema B, Ahluwalia IB, Mase SR. The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Feb 1;24(2):170–5.
20. Mahishale V, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Prevalence of Smoking and Its Impact on Treatment Outcomes in Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients: A Hospital-Based Prospective Study. *Chonnam Med J*. 2015;51(2):86.

21. Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, Kalandadze I, Chakhaia T, Golub JE, et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bull World Health Organ.* 2015 Jun 1;93(6):390–9.
22. Samuels JP, Sood A, Campbell JR, Ahmad Khan F, Johnston JC. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018 Dec;8(1):4980.
23. Vidot DC, Lerner B, Gonzalez R. Cannabis Use, Medication Management and Adherence Among Persons Living with HIV. *AIDS Behav.* 2017 Jul;21(7):2005–13.
24. Corless IB, Lindgren T, Holzemer W, Robinson L, Moezzi S, Kirksey K, et al. Marijuana Effectiveness as an HIV Self-Care Strategy. *Clin Nurs Res.* 2009 May;18(2):172–93.
25. de Jong BC, Prentiss D, McFarland W, Machezano R, Israelski DM. Marijuana Use and Its Association With Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Persons With Moderate to Severe Nausea: *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2005 Jan;38(1):43–6.
26. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND LABOR. WORLD DRUG REPORT 2020 (SET OF 6 BOOKLETS). S.I.: UNITED NATIONS; 2021.
27. Thu K, Hayes M, Miles S, Tierney L, Foy A. Marijuana “bong” smoking and tuberculosis. *Intern Med J.* 2013 Apr;43(4):456–8.

28. Oeltmann JE, Oren E, Haddad MB, Lake LK, Harrington TA, Ijaz K, et al. Tuberculosis Outbreak in Marijuana Users, Seattle, Washington, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jul;12(7):1156–9.
29. Munckhof WJ, Konstantinos A, Wamsley M, Mortlock M, Gilpin C. A cluster of tuberculosis associated with use of a marijuana water pipe. :6.
30. French CE, Coope CM, McGuinness LA, Beck CR, Newitt S, Ahyow L, et al. Cannabis use and the risk of tuberculosis: a systematic review. *BMC Public Health.* 2019 Dec;19(1):1006.
31. Roth MD, Whittaker K, Salehi K, Tashkin DP, Baldwin GC. Mechanisms for impaired effector function in alveolar macrophages from marijuana and cocaine smokers. *Journal of Neuroimmunology.* 2004 Feb;147(1–2):82–6.
32. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases: Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2014 Mar;20(2):173–9.
33. Chatkin JM. Lung Disease Associated With Marijuana Use. *Arch Bronconeumol.* :6.i
34. Turcotte C, Blanchet M-R, Laviolette M, Flamand N. Impact of Cannabis, Cannabinoids, and Endocannabinoids in the Lungs. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2021 Feb 4];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00317/abstract>
35. Douglas IS, Albertson TE, Folan P, Hanania NA, Tashkin DP, Upson DJ, et al. Implications of Marijuana Decriminalization on the Practice of Pulmonary,

Critical Care, and Sleep Medicine. A Report of the American Thoracic Society Marijuana Workgroup. *Annals ATS*. 2015 Nov;12(11):1700–10.

36. Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011 Feb;25(2):221–9.

37. Sweetland AC, Kritski A, Oquendo MA, Sublette ME, Norcini Pala A, Silva LRB, et al. Addressing the tuberculosis-depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Aug 1;21(8):852–61.

38. Ma L-L, Wang Y-Y, Yang Z-H, Huang D, Weng H, Zeng X-T. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Med Res*. 2020 Dec;7(1):7.

39. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIC Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2020 [cited 2021 Feb 24]. Available from: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL>

40. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. retrieved from: http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxfordasp. Retrieved on the 26th of February 2021.

41. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603–5.

42. Holden IK, Lillebaek T, Seersholm N, Andersen PH, Wejse C, Johansen IS. Predictors for Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcome in Denmark 2009–2014. *Sci Rep*. 2019 Dec;9(1):12995.
43. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Bjerrum S, Wejse C, Johansen IS. Extrapulmonary Tuberculosis in Denmark From 2009 to 2014; Characteristics and Predictors for Treatment Outcome. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019 Oct 1;6(10):ofz388.
44. Holden IK, Andersen PH, Wejse C, Lillebaek T, Johansen IS. Review of tuberculosis treatment outcome reporting system in Denmark, a retrospective study cohort study from 2009 through 2014. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec;20(1):83.
45. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Wejse C, Johansen IS. Characteristics and predictors for tuberculosis related mortality in Denmark from 2009 through 2014: A retrospective cohort study. Caylà JA, editor. *PLoS ONE*. 2020 Jun 4;15(6):e0231821.
46. Santo SSSDE, Abreu AMM, Portela LF, Mattos LR, da Paixao LAR, Brites RMR, et al. Psychoactive substance use in patients with tuberculosis: Treatment adherence and interface with brief interventions. *Revista de Enfermagem Referencia*. 2020;2020(1):1–10.
47. Holtz TH, Lancaster J, Laserson KF, Wells CD, Thorpe L, Weyer K. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment South Africa, 1999-2001. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(6):649–55.

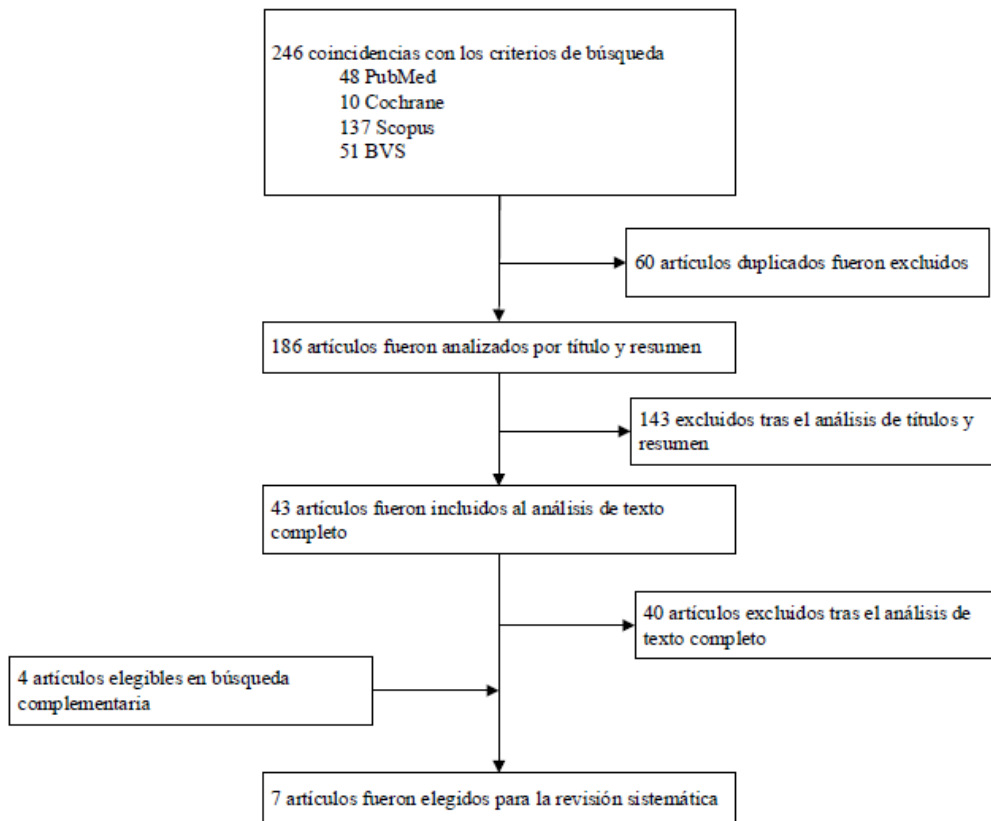
48. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020 [Internet]. Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – révision 2013. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>
49. Govender S, Mash R. What are the reasons for patients not adhering to their anti-TB treatment in a South African district hospital? *South African Family Practice*. 2009;51(6):512–6.
50. Lowin T, Schneider M, Pongratz G. Joints for joints: cannabinoids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2019 May;31(3):271–8.
51. Perisetti A. Role of cannabis in inflammatory bowel diseases. *aog* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2020/ev-02-2020-03-AG4866-0452.pdf>
52. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Medicinal Chemistry*. 2009 Oct;1(7):1333–49.
53. Cooper ZD, Haney M. Sex-dependent effects of cannabis-induced analgesia. *Drug and Alcohol Dependence*. 2016 Oct;167:112–20.
54. Cooper ZD, Haney M. Investigation of sex-dependent effects of cannabis in daily cannabis smokers. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014 Mar;136:85–91.

55. Ruiz-Grosso P, Cachay R, de la Flor A, Schwalb A, Ugarte-Gil C. Association between tuberculosis and depression on negative outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis. Ehtesham HS, editor. PLoS ONE. 2020 Jan 10;15(1):e0227472.
56. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, et al. Prevalence and Correlates of DSM-5 Cannabis Use Disorder, 2012-2013: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions–III. AJP. 2016 Jun;173(6):588–99.
57. Carvalho ACA de, Souza GA de, Marqui SV de, Guiguer ÉL, Araújo AC, Rubira CJ, et al. Cannabis and Canabidinoids on the Inflammatory Bowel Diseases: Going Beyond Misuse. IJMS. 2020 Apr 22;21(8):2940.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda en Pubmed

#1	(("tuberculosis"[All Fields]) OR ("tuberculosis"[Title]) OR ("tuberculosis"[MeSH Major Topic]) OR ("tuberculosis"[MeSH Terms]))
#2	(("marijuana"[All Fields]) OR ("marijuana"[Title]) OR (marijuana[MeSH Major Topic]) OR (marijuana[MeSH Terms]) OR ("marijuana abuse"[All Fields]) OR ("marijuana abuse"[Title]) OR ("marijuana"[Title/Abstract]) OR ("marijuana abuse"[Title/Abstract]) OR ("marijuana abuse"[MeSH Major Topic]) OR ("marijuana abuse"[MeSH Terms]) OR ("marijuana smoking"[All Fields]) OR ("marijuana smoking"[Title]) OR ("marijuana smoking"[Title/Abstract]) OR ("marijuana smoking"[MeSH Major Topic]) OR ("marijuana smoking"[MeSH Terms]) OR ("cannabis"[All Fields]) OR ("cannabis"[Title]) OR ("cannabis"[Title/Abstract]) OR ("cannabis"[MeSH Major Topic]) OR ("cannabis"[MeSH Terms]) OR ("cannabis abuse"[All Fields]) OR ("cannabis abuse"[Title]) OR ("cannabis abuse"[Title/Abstract]) OR ("cannabinoid"[All Fields]) OR ("cannabinoid"[Title]) OR ("cannabinoid"[Title/Abstract]) OR (cannabinoid[MeSH Major Topic]) OR (cannabinoid[MeSH Terms]) OR ("cannabis smoking"[All Fields]) OR ("cannabis smoking"[Title]) OR ("cannabis smoking"[Title/Abstract]) OR (cannabis smoking[MeSH Major Topic]) OR (cannabis smoking[MeSH Terms]))
#3	#1 AND #2

Figura 1. Selección de estudios



ANEXO 1

Prisma 2009 Checklist: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20checklist.pdf>

ANEXO 2 Formato de extracción de datos

Revisor	Título	Autor	Año	Criterios de Inclusión - Tipo de Estudio	Población	Definición de Exposición	Definición de exposición: frecuencia de consumo	Definición de Desenlace	Decisión

ANEXO 3 Resumen de artículos en el estudio

Autor	Año	País	Diseño del estudio	Población del estudio	Edad	Consumo de Cannabis	Diagnóstico de TBC	Outcome primario	Conclusión
Holden et al.	2020	Dinamarca	Cohorte	1831 reportados	Edad en pérdida para seguir el grupo. 0-24 y: 15.7%; 25-44 y:42.9%; 46-64 y: 38%; ≥65 y: 3.4%	Reportado en los registros médicos	Reportado en los registros médicos. No especificado	Evaluar el sistema de resultados del tratamiento de la tuberculosis	El consumo de cannabis se asoció con la pérdida en el seguimiento del tratamiento anti tuberculosis (OR: 4.93, CI: 3.39-7.19, p<0.05).
Holden et al.	2019	Dinamarca	Cohorte	1681 casos de TB pulmonar	Mediana de edad en la población fue 44 años (rango intercuartil IQR: 31-54)	Reportado en los registros médicos	No especificado con acceso a microscopía, PCR, cultivo y susceptibilidad a fármacos.	Evaluar los factores de riesgo de resultados desfavorables de tratamiento de tuberculosis pulmonar con una regresión logística univariada	El consumo de cannabis se asoció con un resultado desfavorable de tuberculosis pulmonar (OR: 4.10, IC del 95%: 2.75-6.02)
Holden et al.	2019	Dinamarca	Cohorte	450 Casos de TB extrapulmonar	Mediana de edad en la población fue 35 años (rango intercuartil IQR: 25-48)	Reportado en los registros médicos	Acceso a los datos del IRLM. Se proporcionaron datos de microscopía, PCR, cultivo y susceptibilidad a medicamentos	Explorando predictores para obtener resultados desfavorables de tratamiento extrapulmonar de tuberculosis	El consumo de cannabis no se asoció con un resultado desfavorable de tuberculosis extrapulmonar (OR: 4.83, IC del 95%: 0.96-24.4)

Holden et al.	2020	Dinamarca	Cohorte	141 Muertes	Mediana de edad de 42 años (rango intercuartil IQR: 29-53)	Reportado en los registros médicos	Acceso a datos del Laboratorio Internacional de Referencia de Micobacteriología. Todos los datos bacteriológicos fueron proporcionados	Describir las características de los predictores asociados con la mortalidad relacionada con la tuberculosis	El consumo de cannabis no se asoció con la mortalidad relacionada con la tuberculosis (OR: 0.62, IC del 95%: 0.27-1.42)
Govender et al.	2014	Sudáfrica	Caso y control	159	Media de edad 34.3 años (SD: 12.2)	Reporte de fumar cannabis en cuestionario	No especificado	Identificar los factores clave que pueden afectar la adherencia al tratamiento de la tuberculosis	Fumar marihuana se asoció con la no adherencia al tratamiento contra la tuberculosis (OR calculado: 6.8; 95% CI: 1.75-26.3)
Hotz et al.	2006	Sudáfrica	Caso y control	670	Adultos \geq 18 años	Reporte de fumar cannabis	Pruebas de cultivo y susceptibilidad a las drogas	Evaluar los factores de riesgo asociados con el incumplimiento del tratamiento MDR	El consumo de marihuana o mandrax durante el tratamiento se asociaron con el incumplimiento del tratamiento con MDR-TB (aOR 179; IC del 95%:4.7–68.5, p<0.05)
Santo et al.	2020	Brasil	Transversal	114	Adultos \geq 18 años	Reporte obtenido a partir del ASSIST	Acceso a la base de datos de pacientes en tratamiento de TB pulmonar y/o extrapulmonar de 07 instituciones de salud municipales de Río de Janeiro.	Caracterizar el perfil y consumo de sustancias psicoactivas en pacientes en tratamiento de TB y analizar la relación entre las variables de salud, consumo y adherencia al tratamiento.	Los resultados del presente estudio permitieron concluir que la muestra no mostró asociación entre pacientes con TB, consumidores de cannabis y no adherencia al tratamiento. (OR= 1.48 IC 95%: 0.37-5.93.)

Anexo 4

Resultado	Definición
Curado	Paciente con TB pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior.
Tratamiento completo	Paciente con TB que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, PERO sin constancia de que muestre que la baciloscopia o el cultivo de esputo del último mes del tratamiento y al menos en una ocasión anterior fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron, o porque los resultados no estén disponibles.
Falla del tratamiento	Paciente con TB cuya baciloscopia o cultivo de esputo es positivo en el mes 5 o posterior durante el tratamiento.
Fallecido	Paciente con TB que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento
Pérdida en el seguimiento	Paciente con TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 2 meses consecutivos o más.
No evaluado	Paciente con TB que no se le ha asignado el resultado de tratamiento. Incluye los casos "transferidos" a otra unidad de tratamiento y también los casos cuyo resultado del tratamiento se desconoce en la unidad que reporta.

Tratamiento Exitoso	La suma de curados y tratamientos completos
------------------------	---

Anexo 4 Definición de resultados de tuberculosis: Sacada de World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020 [Internet]. Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – révision 2013. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>