



Universidad César Vallejo

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Obesidad y sobrepeso como factor de riesgo para tuberculosis
multidrogorresistente: revisión sistemática

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano**

AUTORA:

Campos Silva, Gabriela (orcid.org/0000-0001-9906-3092)

ASESOR:

Dr. Meregildo Rodriguez, Edinson Dante (orcid.org/0000-0003-1814-5593)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades no Transmisibles

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO - PERÚ

2023

DEDICATORIA

A mi mamá por ser la luz que me ilumina día a día, porque desde el cielo sigue siendo mi fortaleza en cada tropiezo de este largo camino, por confiar en mí desde el día cero hasta hoy, este logro es más tuyo que mío.

A mi papá porque a pesar de las limitaciones ha estado conmigo a lo largo de la carrera, dándome el apoyo que necesito y tolerando mis faltas, no sería quien soy ahora sin todas las jaladas de oreja ni las llamadas de atención de su parte.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia por estar ahí siempre que los necesito, a mis primos y tíos por darme las armas con las cuales enfrentar la vida, por su cariño y apoyo incondicional. En especial a mi tía Gisella, por ser una segunda madre y tratarme siempre como una hija más, no tenías porqué, pero ocupaste un lugar que me hacía mucha falta llenar.

A mis amigas por abrirme los ojos cuando fue necesario, por sacarme una sonrisa en los momentos de más estrés, por ser personas mágicas que llegaron cuando menos lo esperé y se quedaron en mis peores momentos.

A mis maestros, en especial a mi Asesor Dante Meregildo Rodríguez, por darme un poco de su sabiduría, por la gran paciencia que tuvo conmigo y por comprender mis falencias, sin su apoyo habría sido imposible concluir este trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenidos.....	iv
Índice de tablas	v
Resumen	vi
Abstract.....	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. METODOLOGÍA.....	3
3.1. Tipo y diseño de investigación	3
3.2. Variables y operacionalización:.....	3
3.3. Criterios de elegibilidad	4
3.4. Población, muestra y análisis de la información	4
3.5. Procedimientos y Técnicas	7
3.6. Plan de análisis de datos.....	7
3.7. Aspectos éticos.....	8
III. RESULTADOS.....	11
IV. DISCUSIÓN.....	15
V. CONCLUSIONES.....	18
VI. RECOMENDACIONES	18
REFERENCIAS	19
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Operacionalización de variables	3
Tabla 2: Características generales de estudios incluidos	9
Tabla 3: Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	12
Tabla 4: Estrategia de búsqueda	27
Tabla 5. Estudios excluidos y motivo de su exclusión	28

RESUMEN

Introducción: La obesidad y la tuberculosis multidrogorresistente representan dos desafíos significativos para la salud global, la obesidad está asociada a un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis de manera general, pero se desconoce si también está relacionada con el riesgo de desarrollar tuberculosis multidrogorresistente, sin embargo, se ha confirmado que puede plantear desafíos adicionales en el manejo de ésta. **Objetivos:** Determinar la asociación entre la obesidad y el sobrepeso como factores de riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogorresistente mediante una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura científica actualizada y la recopilación de datos pertinentes. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en español e inglés en las siguientes bases de datos, como *MEDLINE* a través de *Pubmed*, *Scopus*, *Google Scholar* y *Cochrane Library*, de los cuales fueron elegidos 6 artículos. **Resultados:** La probabilidad de desarrollar TB-MRD podría aumentarse en un 19% (RR 1,19; IC 95% 1,04-1,37) en pacientes con sobrepeso u obesidad, en comparación con aquellos que tienen IMC normal. La heterogeneidad estadística no fue significativa ($I^2 = 0\%$, $p = 0,47$). **Conclusión:** Nuestro estudio muestra que el sobrepeso y la obesidad debe considerarse como un nuevo factor de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente.

Palabras clave (DeCS): Tuberculosis, obesidad, estilos de vida, sobrepeso, multidrogorresistencia.

ABSTRACT

Introduction: Obesity and multidrug-resistant tuberculosis represent two significant challenges for global health. Obesity is associated with a higher risk of developing tuberculosis in general, but it is unknown if it is also related to the risk of developing multidrug-resistant tuberculosis. However, it has been confirmed that it may pose additional challenges in its management. **Objectives:** Determine the association between obesity and overweight as risk factors for developing multidrug-resistant tuberculosis through a comprehensive and systematic review of the updated scientific literature and the collection of relevant data. **Methodology:** A systematic search of literature in Spanish and English was carried out in the following databases, such as MEDLINE through Pubmed, Scopus, Google Scholar and Cochrane Library, of which 6 articles were chosen. **Results:** The probability of developing TB-ERM could increase by 19% (RR 1.19; 95% CI 1.04-1.37) in patients who are overweight or obese, compared to those who have a normal BMI. Statistical heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$, $p = 0.47$). **Conclusion:** Our study shows that overweight and obesity should be considered as a new risk factor for multidrug-resistant tuberculosis.

Keywords (Mesh): Tuberculosis, obesity, lifestyles, overweight, multidrug-resistant

I. INTRODUCCIÓN

Hoy en día la obesidad y la tuberculosis representan dos desafíos significativos para la salud global. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como objetivo reducir las muertes por tuberculosis (TB) en un 90% para 2030, de las cuales casi el 95% han ocurrido y ocurrirán en países de ingresos bajos y medianos. afecta a entre 8,9 y 11,0 millones de personas y causa entre 1,2 y 1,4 millones de muertes en todo el mundo.¹

Por otro lado, la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) tiene un mayor riesgo de fracaso del tratamiento que la tuberculosis susceptible. El 3,5% de los nuevos casos de tuberculosis y el 18% de los casos previamente tratados son tuberculosis multirresistente, que causa 230 000 muertes en todo el mundo.²

MARCO TEÓRICO

La tuberculosis MDR es cuando las bacterias desarrollan resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea más potentes, como la isoniazida y la rifampicina. ² Esta forma de tuberculosis es más difícil de tratar, requiere terapias más prolongadas y costosas, y presenta mayores tasas de fracaso del tratamiento y mortalidad. La resistencia de la MDR-TB se debe a mutaciones en los genes responsables de la acción de los medicamentos antituberculosos.³ Estas mutaciones alteran las proteínas objetivo de los fármacos, lo que disminuye o elimina su efecto terapéutico.

La epidemia de sobrepeso y obesidad ha aumentado al doble su incidencia desde 1980. Entre 2 000 y 5 000 millones de adultos tenían sobrepeso en 2018, y el treinta por ciento de ellos eran obesos. Al igual que la tuberculosis multidrogorresistente, el Perú es uno de los países de América Latina y el Caribe con mayor tasa de sobrepeso, con una tasa poblacional de sobrepeso registrada del 38,3%, superior al promedio regional del 34,4%.² La obesidad se ha asociado con un mayor riesgo de tuberculosis en general, pero se desconoce si también está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis multidrogorresistente, lo que sí está confirmado es que puede plantear desafíos adicionales en el manejo de ésta. La distribución de medicamentos antituberculosos en el tejido adiposo puede afectar la farmacocinética y la

eficacia de los tratamientos, además de dificultar su diagnóstico temprano, ya que la presencia de tejido adiposo puede interferir con ciertas pruebas de diagnóstico.⁴

Aunque la relación entre la obesidad y la MDR-TB es compleja y todavía está siendo investigada, se han propuesto varios mecanismos que podrían explicar esta relación. El IMC, el flujo sanguíneo regional y la afinidad por las proteínas plasmáticas son los principales factores que afectan la distribución de fármacos en los tejidos.⁵ De acuerdo con varias fuentes, en personas obesas se observa una disminución del flujo sanguíneo tisular y un aumento de la actividad del citocromo P450, lo que es relevante para fármacos con bajo umbral de variación como la rifampicina, donde se debería aumentar la dosis para este tipo de pacientes. La evidencia disponible indica que las concentraciones plasmáticas bajas de fármacos con alta variabilidad farmacocinética, como la rifampicina, están relacionadas con el desarrollo de MDR-TB, como indican Peinado et. al. (1) y Huerta-García et. al. (45) en sus artículos originales.

Como resultado, el objetivo principal de esta revisión sistemática es determinar si la obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogorresistente. No se tuvieron objetivos específicos ni análisis de subgrupos previstos debido a la escasa información obtenida y la variabilidad de la misma. Se espera obtener una comprensión más completa de cómo la obesidad puede afectar el curso y los resultados del tratamiento de la MDR-TB mediante una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura científica actual y la recopilación de datos pertinentes.⁷

II. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación: Aplicada

Diseño de investigación: Estudio de tipo secundario, revisión sistemática.

3.2. Variables y operacionalización:

Variable independiente: Obesidad y Sobrepeso

Variable dependiente: Tuberculosis Multidrogorresistente

TABLA 1: Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Sobrepeso	Se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Se determina mediante el índice de masa corporal, con un valor de >25 kg/m^2	SI/NO	Nominal
Obesidad	Para la OMS, es una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo, siendo perjudicial para la salud.	Determinado mediante el índice de masa corporal, con un valor ≥ 30 kg/m^2	SI / NO	Nominal
Tuberculosis Multidrogorresistente	Se refiere a una forma de tuberculosis en la que las bacterias <i>Mycobacterium tuberculosis</i> se vuelven resistentes a los dos principales fármacos antituberculosos de primera línea, la isoniazida y la rifampicina	Resistencia a Isoniazida y Rifampicina	SI / NO	Nominal

3.3. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: estudios observacionales (transversales, caso control y cohortes), ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) publicados hasta el 31 de octubre del 2023 y que respondan a la pregunta PECO.

Criterios de Exclusión: reporte de casos, series de casos, estudios no disponibles a texto completo. Se excluyeron también las publicaciones duplicadas, incluyéndose en este caso incluimos el artículo que informó el seguimiento más largo o la cohorte más grande, estudios con pacientes pediátricos (<18 años).

Pregunta PECO:

- *Population: adult patients (≥ 18 years old).*
- *Exposition: obesity or overweight*
- *Comparator: no obesity or overweight*
- *Outcome: multidrug-resistant tuberculosis.*

3.4. Población, muestra y análisis de la información

Población. Se incluyeron todos los estudios que cumplan con los criterios de elegibilidad publicados y accesibles hasta el 31 de octubre del 2023.

Muestra y muestreo. No aplica al tratarse de una revisión sistemática.

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en español e inglés en las siguientes bases de datos, como *MEDLINE* a través de *Pubmed*, *Scopus*, *Google Scholar* y *Cochrane Library*. También se hizo una búsqueda adicional utilizando las referencias bibliográficas de las fuentes primarias y repositorios de algunas universidades locales, no se consultó literatura gris según como indica el protocolo. Se consultó hasta el 31 de octubre de 2023, en cada una de las bases de datos mencionadas, con términos de lenguaje controlado, como *MeSH* o *Emtree*, así como términos libres y sus sinónimos. Las palabras clave se centraron principalmente en términos relacionados con la exposición, como "*obesity*" OR "*overweight*", y términos relacionados con el resultado, como "*tuberculosis*" OR "*multidrug-resistant tuberculosis*" OR "*active TB disease*", no

existió una expresión de búsqueda específica para la sintaxis en cada base de datos se usaron términos libres y sus variaciones.

No hubo restricciones en cuanto al idioma o año de publicación. Se excluyeron reporte de casos, series de casos, estudios no disponibles a texto completo, publicaciones duplicadas, estudios con pacientes pediátricos (<18 años) y se incluyeron estudios observacionales (transversales, caso control y cohortes), ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) publicados hasta el 31 de octubre del 2023 y que respondan a la pregunta *PECO* (Población: pacientes adultos mayores de 18 años; Exposición: obesidad o sobrepeso; Comparador: no obesidad ni sobrepeso; Resultado: Respuesta al tratamiento de tuberculosis).

Todos los artículos encontrados a través de las búsquedas primarias y secundarias fueron recopilados inicialmente en un gestor de referencias bibliográficas, Zotero® 6.0.15. Luego de eliminar los duplicados, estos documentos fueron importados a la herramienta Rayyan®, donde fueron revisados y evaluados individualmente en base a su título y resumen por dos investigadores ciegos e independientes. La selección inicial de los estudios se llevó a cabo mediante consenso si una de las partes estaba en desacuerdo se solicitaba la intervención de un tercero (Dr. Dante Horacio Rodríguez Alonso) sin embargo ambas partes estuvieron de acuerdo en los 6 estudios seleccionados. Para realizar una revisión completa del texto, se exportaron los artículos seleccionados a una base de datos en Excel®, la información extraída de cada estudio fueron el resumen, metodología, resultados y conclusión. En la Figura N°1 se puede observar información sobre los estudios excluidos, indicando las razones de su exclusión.

Se utilizaron medidas de asociación como los índices de probabilidad (OR), los riesgos relativos (RR) o los índices de riesgo (HR) con intervalos de confianza del 95% para evaluar las variables dicotómicas y el tiempo hasta el evento. Las diferencias de medios estandarizados (DME) y las desviaciones estándar (DE) correspondientes se utilizaron para las variables numéricas.

Se agruparon OR, RR o HR ajustados con IC del 95 % mediante el método genérico de varianza inversa en el metaanálisis. Consideramos RR equivalentes a OR si la frecuencia del evento de interés era <10%. Realizamos este

metaanálisis utilizando el software R® 4.2.226. Resumimos la síntesis cuantitativa utilizando diagramas de bosque utilizando la biblioteca meta, la función metagen y el método de varianza inversa con máxima probabilidad restringida (REML) para tau². Nuestro protocolo estableció que examinaríamos la heterogeneidad entre los estudios con la prueba Q de Cochrane y las estadísticas I² de Higgins, utilizando un modelo de efectos fijos si la heterogeneidad no fuera estadísticamente significativa ($p > 0,10$, estadísticas I² < 40%). Por otro lado, utilizaríamos un modelo de efectos aleatorios. Los posibles subgrupos a analizar fueron obesidad, sobrepeso y ambos. Realizamos análisis de sensibilidad e influencia utilizando la función Influence Analysis.

La herramienta Risk of Bias 2 (RoB 2) se utilizó para los ensayos controlados aleatorios (ECAs) y la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para los estudios observacionales para evaluar el sesgo de los estudios primarios. En el metaanálisis, se combinaron las medidas de asociación como las OR, los RR, los HR y las DME, siguiendo el método genérico del inverso de la varianza.

Dos investigadores evaluaron de forma independiente la certeza de la evidencia (CoE) de los resultados del estudio para cada resultado del estudio según los criterios de Evaluación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones (GRADE). 8,9. Cualquier discrepancia entre los revisores se resolvió mediante consenso con un tercer observador.

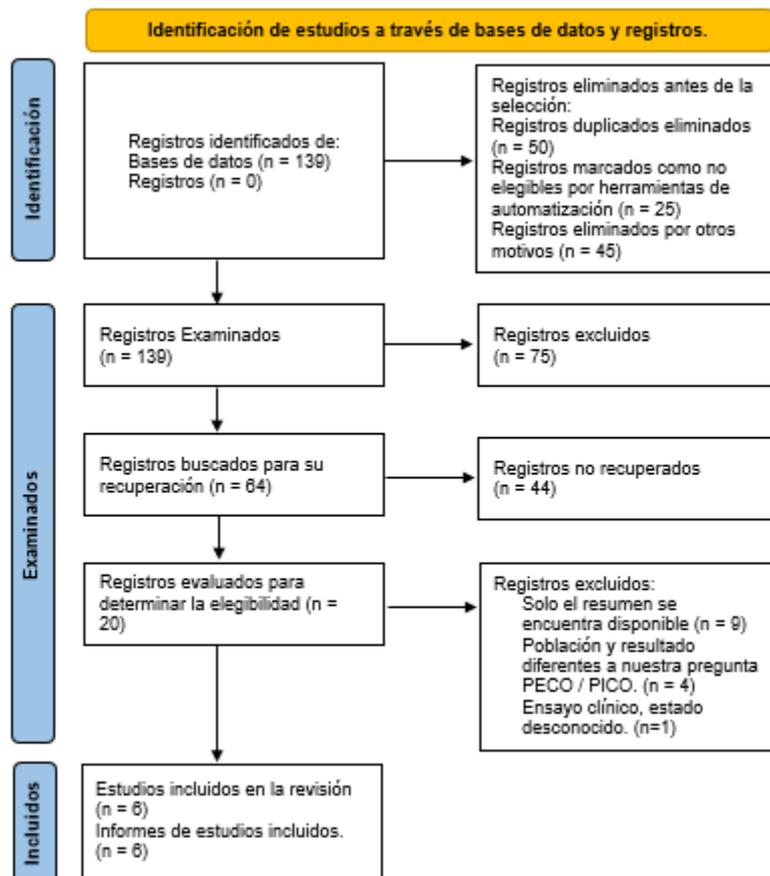


Figura 1. PRISMA 2020 flujograma.

3.5. Procedimientos y Técnicas

Para la realización y posterior publicación de la presente revisión sistemática y metaanálisis seguiremos las guías PRISMA, AMSTAR 2, y Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas. El procedimiento ha sido descrito previamente en Material y método.

3.6. Plan de análisis de datos

El procedimiento ha sido descrito previamente en Material y método.

3.7. Aspectos éticos

Durante la ejecución del presente estudio seguimos los lineamientos de las guías PRISMA, AMSTAR 2, y Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas. El protocolo ha sido inscrito previamente en PROSPERO. Así mismo, se solicitó la aprobación del Comité de Bioética de UCV. Por tanto, el presente estudio se desarrolló en concordancia con los estándares éticos que rigen la investigación en seres humanos, incluyendo las pautas internacionales de la Organización Panamericana de la Salud y del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE ESTUDIOS INCLUIDOS						
Autor, Año, País.	Diseño	Participantes	Exposición	Resultado	Factores Ajustados	OR / RR / HR (95% CI)
Peinado J et al. 2022, multicéntrico, Perú. (1)	ETS	972 personas captadas desde junio de 2008 hasta junio de 2014.	Bajo peso (< 18.5 kg/m ²) Normal (18.5 – 25 kg/m ²) Sobrepeso (25 – 30 kg/m ²) Obesidad tipo 1 (30 – 35 kg/m ²)	Monoresistencia a rifampicina y resistencia a isoniazida y rifampicina	Edad, género, tratamiento anti-TB, VIH, DM2, hábitos nocivos y antecedente de encarcelamiento.	Sobrepeso/obesidad RPa: 0,96; IC 95%: 0,68-1,38 en pacientes con antecedente de tratamiento y RPa: 0,88; IC 95%: 0,57-1,38 en pacientes sin antecedente de tratamiento.
Larico M, 2022, Perú. (2)	ECR	1156 pacientes con diagnóstico de tuberculosis MDR atendidos en el servicio de neumología del hospital Sergio Bernales en el periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2018.	0= Infrapeso (< 18.5 kg/m ²) 1= Normal (18.5 – 25 kg/m ²) 2= Sobrepeso (25 – 30 kg/m ²) 3= Obesidad tipo 1 (30 – 35 kg/m ²) 4= Obesidad tipo 2 (35-40 kg/m ²)	Resistencia a al menos un agente inyectable (amicacina, kanamicina o capreomicina) y/o fluoroquinolona parte del tratamiento.	Edad, sexo y grado académico, antecedentes médicos, VIH, y el cumplimiento del esquema de tratamiento.	Sobrepeso y obesidad (>25 kg/m ²) RR 1,24, IC 95% 1,10-1,39, p=0,000 RRa: 1,21 (1,03-1,41) p: 0,017
Song, W, et al. 2021, China (4)	ECR	Se recopilaron 8957 pacientes con tuberculosis pulmonar recién diagnosticados en SPH y SPCH desde el 1 de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2019 de forma retrospectiva.	Un IMC inferior a 18,5 kg/m ² estaba en el rango de bajo peso, entre 18,5 y 24,9 kg/m ² estaba en el rango de peso normal, entre 25 y 29,9 kg/m ² estaba en el rango de sobrepeso, ≥ 30 kg/m ² estaba en el rango de obesidad	Muestras de frotis de esputo positivas de 34 sitios de monitoreo en Shandong. La resistencia a múltiples fármacos (MDR) se refiere a la resistencia al menos a INH y RFP	Edad, Sexo, Consumo de alcohol, Tabaquismo, Caries y Comorbilidades.	Sobrepeso: OR 1,601, IC 95 % 0,998–2,568, P = 0,051 ORa 1,536, IC 95 % 0,952–2,476, P = 0,078 No se describe antecedente de tratamiento.

Soeroto AY, 2021, Indonesia. (25)	ECR	La población de estudio fueron 537 pacientes con TB-MDR, que recibieron regímenes de tratamiento más prolongados desde enero de 2015 hasta diciembre de 2017.	Bajo peso (< 18.5 kg/m ²) Normal (18.5 – 25 kg/m ²) Sobrepeso (25 – 30 kg/m ²) Obesidad (>30 kg/m ²)	Mycobacterium tuberculosis resistente al menos a isoniazida y rifampicina.	Edad, sexo, tabaquismo, IMC, VIH, DM, ERC, anemia, historial de medicación contra la tuberculosis.	Sobrepeso: RR: 1.52 (1.13–2.05) 0.006 RRa: 1.54 (1.15–2.07) p= 0.004 Obesidad: RR: 1.43 (1.01–2.02) 0.043 RRa: 1.45 (1.02–2.05) 0.039
Kamara R, et al. 2022, España. (26)	ECR	365 las personas con TB-MDR ingresadas en el hospital de Lakka entre abril de 2017 y septiembre de 2019.	Normal (18.5 – 25 kg/m ²) Sobrepeso (25-30 kg/m ²) Obesidad (>30)	Definida como la resistencia tanto a la rifampicina como a la isoniazida	Edad, sexo, VIH, TBC, DM2.	Sobrepeso/Obesidad: OR: 4.6 (0.9–25.0) 0.073 ORa: 3.2 (0.1–73.0) 0.47
Avalos-Rodríguez A, et al. 2014, Perú (27)	ECC	37 pacientes en el grupo control, diagnosticados entre enero de 2009 y diciembre de 2010	Malnutrición (< 18.5 kg/m ²) Normal (18.5 – 25 kg/m ²) Sobrepeso (25 – 30 kg/m ²) Obesidad leve (30 – 35 kg/m ²) Obesidad mórbida (35-40 kg/m ²)	Resistencia a Rifampicina e Isoniacida.	Edad > 40 años, sexo, grado de instrucción, variables de contacto y hacinamiento, VIH, DM, uso de corticoides, drogas o alcohol, IMC.	Sobrepeso: OR: 0,73 (0,18 a 2,94) Obesidad: OR: 3,88 (0,37 a 40,70)
ECR: Estudio de cohorte Retrospectivo, ECC: Estudio de casos y controles, ETS: Estudio Transversal Secundario, SPH: Shandong Provincial Hospital, SPCH: Shandong Provincial Chest Hospital						

III. RESULTADOS

Se identificaron 1 451 artículos quedando 259 después de la primera revisión de títulos por el autor, al excluir duplicados quedaron 139 de los cuales en su totalidad se recuperaron de bases de datos y ninguno de registros o ensayos clínicos en diferentes fases de ejecución. Después de la eliminación y exclusión de registros, encontramos 20 informes para su recuperación y evaluación de elegibilidad. De estos estudios, 14 fueron excluidos por diferentes motivos (Figura 1).

Del total de 6 artículos (1,2,4,25,26,27), 4 fueron estudios de cohortes retrospectivos (2,4,25,26), un estudio transversal (1) y un estudio de casos y controles (27). Los 4 estudios de cohortes fueron realizados en diferentes continentes: 1 de ellos se realizó en Latinoamérica, específicamente en Perú, 2 en países asiáticos (China e Indonesia) y 1 en países europeos (España). El estudio de casos y controles tuvo 37 pacientes control y al igual que el estudio transversal fue realizado en Perú. La diferencia poblacional fue bastante amplia abarcando estudios con 365 participantes hasta estudios con 8 957 sin embargo, los valores ajustados fueron similares (IMC, edad, sexo, VIH, TB, DM2, tabaquismo, cumplimiento del esquema de tratamiento) y las definiciones operacionales abarcaron los mismos rangos de IMC para considerar sobrepeso y obesidad. De los artículos elegidos solo 2 indicaron si los pacientes tuvieron tratamiento previo o están actualmente en tratamiento, no se indicó en ninguno el tiempo que llevaban tratándose. (1,25)

Inicialmente, realizamos un metaanálisis que incluyó 8 estudios (cuatro con razones de prevalencia separada (1,4,25,27) y un estudio de cohorte retrospectivo además de ya los mencionados (14)), obteniendo una estimación general (OR 1,18; IC del 95%: 1,01 a 1,38) para el riesgo de TB-MDR entre pacientes con obesidad o sobrepeso, en comparándolos con los que tenían IMC dentro de los límites normales. No obstante, la heterogeneidad ($I^2 = 53\%$, $p < 0,02$) fue alta (Figura 2a). En el análisis de sensibilidad e influencia (Figura 2b), encontramos que el estudio de Baluku J et al. y el estudio de Soeroto AY et al. tenían valores extremos (valores atípicos) que afectaron significativamente la estimación general. En consecuencia, excluimos ambos estudios de nuestro

metaanálisis final (Figura 2c). Además, se realizó un análisis de subgrupos, donde interpretamos que el efecto (odds ratio de TB-MDR) es mayor en los obesos comparado con aquellos con sobrepeso, o cuando se combinan ambas categorías de peso (sobrepeso y obesidad). (Figura 2d).

Según nuestros resultados, la probabilidad de desarrollar TB-MRD podría aumentarse en un 19% (RR 1,19; IC 95% 1,04-1,37) en pacientes con obesidad y sobrepeso (Figura 2c), comparándolo con aquellos de IMC dentro de los límites normales. La heterogeneidad estadística no fue significativa ($I^2 = 0\%$, $p = 0,47$).

De los seis estudios incluidos en la revisión sistemática, todos tuvieron un bajo riesgo de sesgo, según la herramienta NOS. (Tabla 2)

Evaluación GRADE. Riesgo de sesgo, el nivel de certeza de la evidencia (CoE) subió porque todos los estudios que se incluyeron en el metaanálisis demostraron un riesgo bajo de sesgo. De igual manera, en relación a Direccionalidad (los estudios incluidos compararon intervenciones similares, poblaciones similares y resultados similares), sesgo de publicación y la inconsistencia ($I^2 = 0$) no afectaron significativamente al CoE.

Table 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Autor, estudio, año	Diseño	Herramienta	Conclusión
Peinado J et al. [1] 2022	ETS	NOS	Bajo riesgo
Larico M. [2] 2022	ECR	NOS	Bajo riesgo
Song, W, et al. [4] 2021	ECR	NOS	Bajo riesgo
Soeroto AY, [23] 2021	ECR	NOS	Bajo riesgo
Kamara R, et al. [24] 2022	ECR	NOS	Bajo riesgo
Avalos-Rodríguez A, et al. [26] 2014	ECC	NOS	Bajo riesgo

ECR: Estudio de cohorte Retrospectivo, ECC: Estudio de casos y controles, ETS: Estudio Transversal Secundario, NOS: Newcastle–Ottawa Scale (NOS)

Figura 2a: Forest plot del efecto del sobrepeso y obesidad sobre el riesgo de desarrollar TB-MDR considerando estudios no duplicados.

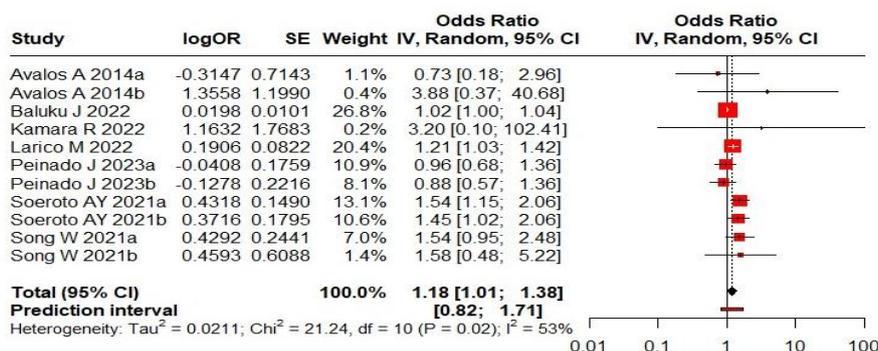


Figura 2b: Gráfico del análisis de sensibilidad e influencia considerando estudios no duplicados incluidos en el metaanálisis inicial.

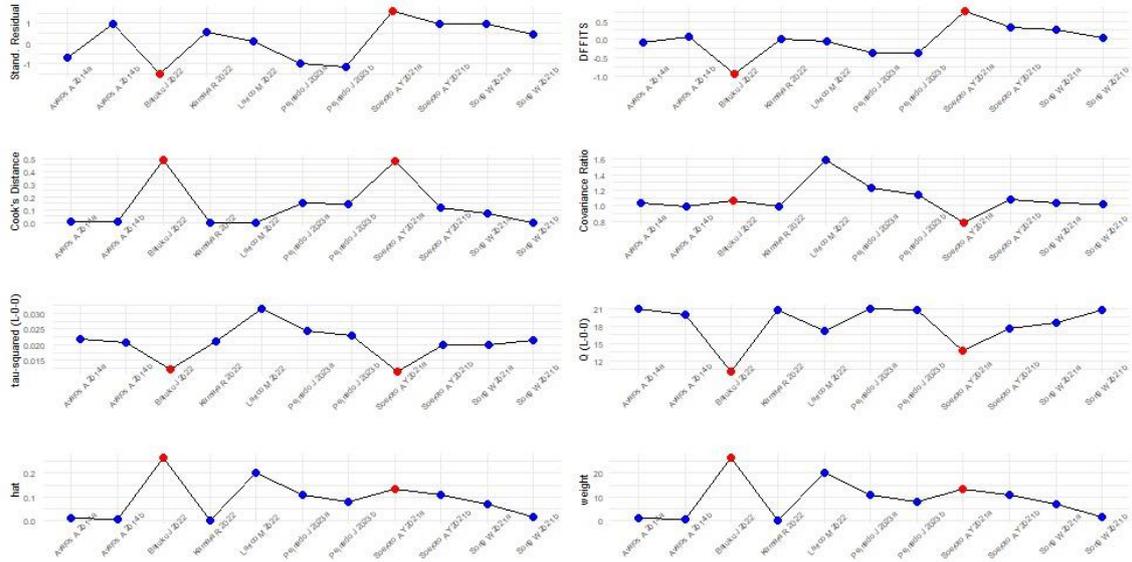


Figura 2c: Forest plot del efecto del sobrepeso y obesidad sobre el riesgo de desarrollar TB-MDR con estudios excluidos.

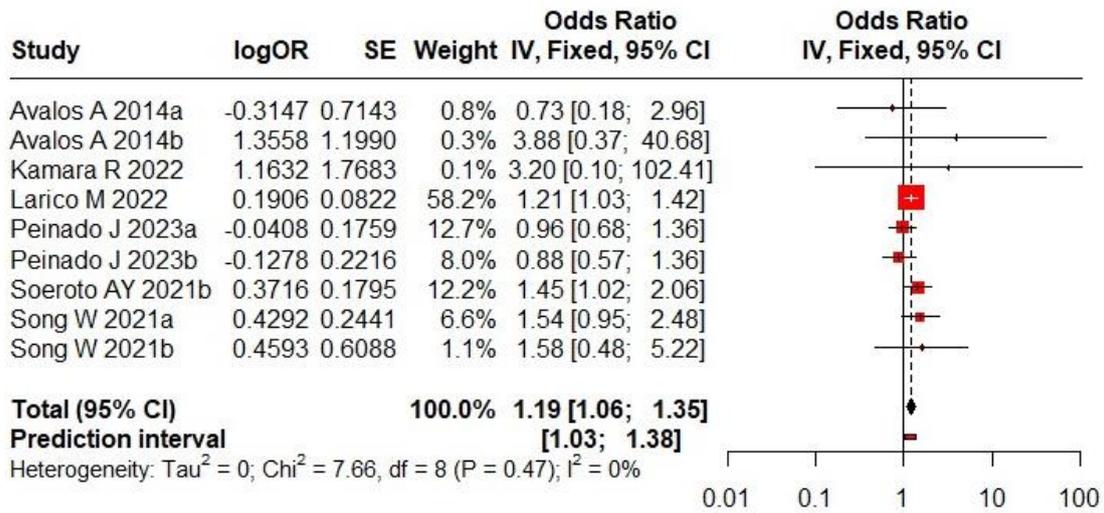
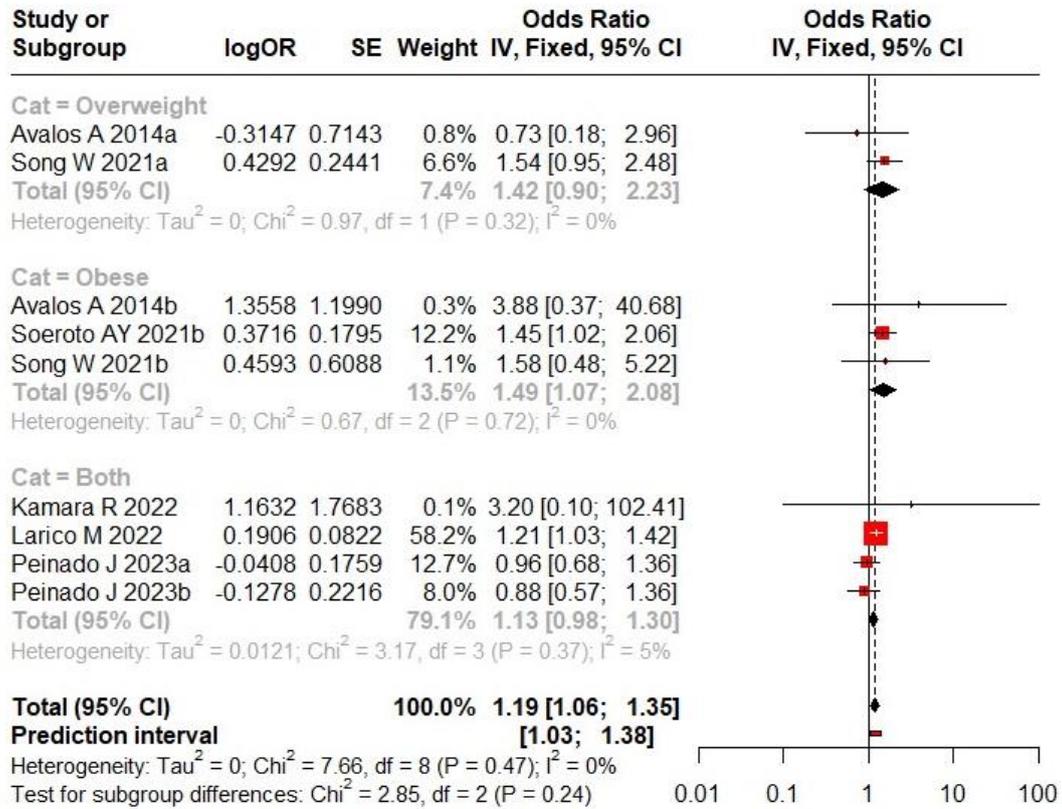


Figura 2d: *Forest plot* de grupos del efecto del sobrepeso y obesidad sobre el riesgo de desarrollar TB-MDR.



IV. DISCUSIÓN

Existe un antecedente de una revisión sistemática abordando las mismas variables sin embargo con resultados opuestos a los nuestros, por lo que esta es la primera revisión sistemática que establece asociación entre el sobrepeso y la obesidad como factor de riesgo para desarrollar TB-MDR. Nuestros hallazgos sugieren que el sobrepeso y la obesidad podrían incrementar la posibilidad de desarrollar TB-MDR en un 19% (OR 1,19; IC 95% 1,04-1,37) en comparación con las personas que no tienen sobre peso u obesidad. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios primarios.

Peinado J. (1) utilizando una muestra de 3,734 casos nuevos y 766 que ya habían recibido tratamiento para tuberculosis en su estudio transversal secundario sobre la relación entre sobrepeso/obesidad y TB-MDR, obtuvieron un resultado de RPa: 0,96; IC 95%: 0,68-1,38 en pacientes con antecedente de tratamiento y RPa: 0,88; IC 95%: 0,57-1,38 en los que no, señalándose así el no haber asociación entre ambas variables.

Song, W, et al. (4) describió resultados similares en su estudio retrospectivo de cohortes sobre la Asociación entre el índice de masa corporal y la tuberculosis pulmonar resistente a los medicamentos, donde se estudiaron a 8957 pacientes, obteniendo como resultados RR: 1,536 IC 95 % 0,952–2,476, P = 0,078, sin embargo reporta que en pacientes con TB-MDR y sobrepeso puede ser necesario realizar pruebas sistemáticas de detección de sensibilidad a los medicamentos y prestar más atención a la comorbilidad entre los casos de tuberculosis con sobrepeso, sin descartar completamente esta asociación.

El desarrollo de ambos estudios está limitado. El primero, al ser un estudio transversal, no puede determinar la causalidad entre las variables y solo puede determinar su asociación, también el recolectar información pre y post tratamiento conlleva a más dudas (¿cuándo fue pesado?, ¿subió o no de peso durante el tratamiento?) ya que el sobrepeso y la obesidad son dinámicos en el tiempo. En segundo lugar, estos estudios al ser retrospectivos pueden tener sesgo de información, algunos pacientes obesos también pueden tener una nutrición inadecuada, ya que el IMC es sólo uno de los factores pronósticos para evaluar la desnutrición, también podríamos considerar exámenes laboratoriales

como hemoglobina, perfil lipídico, entre otros que nos darían información más certera de este punto. 1.

Larico M, et. al. (2) realizó un estudio de cohorte retrospectivo para identificar los factores relacionados con el cambio de peso en pacientes con TB-MDR, con una muestra de 1556 pacientes donde se encontró que el sobrepeso y la obesidad tenían un riesgo relativo de 1,21, IC 95%1,10-1.39. Concluyendo así que el sobrepeso/obesidad es un factor de riesgo para presentar tuberculosis multidrogorresistente.

Soeroto et. al. (25) encontró en su estudio de Factores que influyen en el resultado del tratamiento de la TB-MDR con un régimen más prolongado un riesgo relativo ajustado de 1,45 (1,02–2,05) con IC del 95 %, acercándose mucho a nuestros resultados, sin embargo, explica también la relación con otras variables como son patologías que afectan el sistema inmunológico de los pacientes (VIH, DM, afectaciones cardíacas y bajo peso) es por ellos que creemos necesario explicar cómo se relacionan entre sí.

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la obesidad puede asociarse a la aparición de TB-MDR se explican debido a que el flujo sanguíneo en diferentes regiones y la sensibilidad del fármaco por las diferentes proteínas plasmáticas son los principales factores que influyen en cómo los medicamentos se distribuyen en los tejidos del cuerpo. Según la literatura biomédica, se ha estudiado una disminución en la cantidad de sangre que fluye a través de los tejidos en personas con obesidad, así como un incremento de la actividad del citocromo P450-2E1. 10. El impacto del sobrepeso u obesidad en la función de filtración glomerular, sin embargo, es incierto. Por esta razón, se recomienda ajustar las dosis de mantenimiento de los medicamentos en función del peso corporal para corregir las variaciones en la eliminación de medicamentos. 1. Esto es especialmente relevante en aquellos medicamentos con una variabilidad farmacocinética baja, como la rifampicina, que es uno de los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. En general, los pacientes con sobrepeso u obesidad deben recibir una dosis más alta de rifampicina, de acuerdo con una regla empírica. 1 La falta de concentraciones adecuadas de isoniazida y rifampicina en el plasma sanguíneo se relaciona con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída de la tuberculosis. 1. El sobrepeso u

obesidad también afecta la forma en que se distribuye la isoniazida en el cuerpo a lo largo del tiempo. 13. Por lo tanto, estos hallazgos también pueden explicar por qué muchos estudios toman como variables a la coinfección por VIH, pacientes diabéticos o incluso afectaciones cardíacas, lo que reflejaría una asociación inversa o bidireccional.

Badawi et. al. (28) hicieron un Análisis sistemático de la relación entre obesidad y tuberculosis en general, revisaron *PubMed*, *Ovid MEDLINE(R)*, *Embase* y *Embase Classic* desde el inicio hasta la segunda semana de septiembre de 2018, incluyeron 30 estudios (cohorte retrospectiva, transversales, análisis de historias clínicas) en el cual se contradicen nuestros resultados, señalando que al bajo peso corporal como un factor de riesgo para el desarrollo de TB-MDR, obteniendo que el sobrepeso y la obesidad tendrían un efecto protector. Sin embargo, este estudio tiene diferentes puntos a tratar, entre ellos está el uso de metaanálisis proporcional en un tipo de estudio dicotómico, punto que se tratará más adelante a profundidad, la heterogeneidad de su población y el considerar la Tuberculosis como una patología general sin considerar sus clasificaciones.

Podemos señalar gracias a esto, que este es el primer metaanálisis “no proporcional” sobre Sobrepeso y Obesidad frente a TB-MDR que informa RR en lugar de proporciones como medida del tamaño del efecto. Un metaanálisis proporcional es un método de síntesis de datos que permite calcular una proporción general combinada a partir de varias proporciones individuales para un evento determinado en lugar de estimar el tamaño del efecto, como se realiza en un "metaanálisis tradicional". Es decir, un metaanálisis proporcional puede incluir datos dicotómicos informados como porcentaje. 42. Se recomienda el metaanálisis proporcional al realizar revisiones sistemáticas de prevalencia, incidencia y, tal vez, intervenciones y terapias cuando corresponda. Sin embargo, para resultados dicotómicos, el Manual Cochrane no recomienda el uso de metaanálisis proporcional. 43. Además, la precisión del metaanálisis fue inconsistente porque los estudios individuales que participaron se realizaron en entornos diferentes. Las estimaciones y estadísticas de estos estudios reflejan características demográficas únicas. Esta metodología plantea preocupaciones cuando el metaanálisis proporcional supone homogeneidad y una estimación

promedio entre diferentes poblaciones puede ser de poca utilidad clínica. Además, su heterogeneidad fue en obesidad de 45% y en sobrepeso de 69%.

Este trabajo tiene algunas limitaciones. Aunque realizamos análisis de subgrupos según el IMC que presentaron, dividiéndolo en tres subgrupos (sobrepeso, obesidad y ambos), no pudimos realizar análisis de subgrupos según otras variables importantes como edad, sexo, ámbito del tratamiento, gravedad clínica y momento después de la TB-MDR por la poca información estadística. Hay más probabilidades de que un metaanálisis de metarregresión pueda explicar mejor el origen de la heterogeneidad, aunque no realizamos este análisis debido a la limitación de los datos. El hecho de que el diferente IMC explique la heterogeneidad encontrada podría reflejar las diferentes formas de diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en cada uno de estos pacientes. 43

Para finalizar destacamos nuestras fortalezas: Nuestra estrategia de implementación fue integral y minuciosa; al medir el impacto, incluimos coeficientes en lugar de proporciones; Por lo tanto, este es el primer metaanálisis "tradicional", más que un metaanálisis proporcional sobre el tema; incluimos estudios primarios que analizaron la asociación entre la obesidad y el desarrollo de TB-MDR; se excluyeron los estudios que informaron una cohorte única sin un grupo de control; y sólo se incluyeron los estudios que informaron tamaños del efecto alterados.

V. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio muestra que el sobrepeso y obesidad podrían considerarse como un nuevo factor de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda establecer políticas sanitarias para la prevención del sobrepeso y la obesidad siendo que representan un factor de riesgo para las formas complicadas de tuberculosis.

- El cambio en los estilos de vida también vendría a ser importante por lo que se recomienda difundir esta información con métodos para evitar incrementar el índice de masa corporal.

REFERENCIAS :

1. Peinado J, Lecca L, Jiménez J, Calderón R, Yataco R, Becerra M, Murray M. Association between overweight/obesity and multidrug-resistant tuberculosis. Rev Peru Med Exp Salud Publica [internet]. 2023 Mar. 30 [cited 2023 May 17];40(1):59-66. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/12138>
2. Larico Quispe, Miguel Ángel. Factores asociados al cambio en el peso en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente atendidos en el Hospital Sergio Bernales, 2010 al 2018. [tesis de pregrado]. Perú: Universidad Ricardo Palma, 2022. [acceso el 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/5305>
3. Sánchez, G. Factores asociados a la no recaída en pacientes con tuberculosis multidrogo resistentes en el hospital Sergio Bernales: Un análisis secundario 2010-2019. [tesis de pregrado]. Perú: Universidad Ricardo Palma, 2022. [acceso el 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/4000>
4. Song WM, Guo J, Xu TT, Li SJ, Liu JY, Tao NN, Liu Y, Zhang QY, Liu SQ, An QQ, Li YF, Yu CB, Dong JH, Li HC. Association between body mass index and newly diagnosed drug-resistant pulmonary tuberculosis in Shandong, China from 2004 to 2019. BMC Pulm Med. 2021 Dec 6;21(1):399. DOI: 10.1186/s12890-021-01774-2. PMID: 34872558; PMCID: PMC8647447. Available in: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-021-01774-2>
5. Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, SoriaMontoya A, Nuñez-Garbin A, Silva-Caso W, Bernabe-Ortiz A. Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru. PLoS One. 2011;6(11): e27610. Doi:

- 10.1371/journal.pone.0027610. Pub 2011 Nov 16. PMID: 22110689; PMCID: PMC3217998.
6. Crispín, V. Roque, M. Salazar. M. E. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006- 2008. *Ciencia e Investigación* 2012; [citado 2023 May 17] 15(1): 25-29. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ciencia/v15_n1/pdf/a05v15n1.pdf
 7. Arias, L; Vilaplana C; Cardona, P. Factores que modifican el desarrollo y la progresión de la tuberculosis: obesidad, multiinfección y cording. ISBN 9788449090080. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/233679>
 8. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation | *Systematic Reviews* | Full Text. [cited 20 Sep 2023]. Available: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-3-82>
 9. Granholm A, Alazani W, Møller MH. Use of the GRADE approach in systematic reviews and guidelines. *Br J Anesth.* 2019;123: 554–559. Doi: 10.1016/j.bja.2019.08.015
 10. Ramos Muñoz MP. Factores de riesgo en pacientes con tuberculosis multidrogorresistentes, distrito de salud 09D02 Ximena 2, periodo 2016-2018 [proyecto de grado]. Milagro, Ecuador: Universidad Estatal de Milagro, Departamento de Investigación y Posgrado; 2019.
 11. Diallo et al. Different profiles of body mass index variation among patients with multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Conacry, Guinea. *BMC Infectious Diseases* (2020) 20:315 <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05028-0>.
 12. Benites López KE. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente de los establecimientos de salud de Piura 2015-2018 [tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano]. Piura, Perú: Universidad Privada Antenor Orrego; 2020.
 13. Yogui Libón F. Factores de riesgo para desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional "Dos de Mayo", de junio de 2015 a junio de 2016 [tesis para optar el título de Médico

- Cirujano]. Lima, Perú: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana; 2017.
14. Baluku JB, Nabwana M, Nalunjogi J, Muttamba W, Mubangizi I, Nakiyingi L, Ssengooba W, Olum R, Bongomin F, Andia-Biraro I, Worodria W. Cardiovascular risk factors among people with drug-resistant tuberculosis in Uganda. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Nov 4;22(1):464. Doi: 10.1186/s12872-022-02889-y. PMID: 36333654; PMCID: PMC9636825. <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-022-02889-y>
 15. Podewils LJ, Holtz T, Riekstina V, Skripconoka V, Zarovska E, Kirvelaite G, Kreigere E, Leimane V. Impact of malnutrition on clinical presentation, clinical course, and mortality in MDR-TB patients. *Epidemiol Infect*. 2011 Jan;139(1):113-120. doi: 10.1017/S0950268810000907. Epub 2010 Apr 30. PMID: 20429966.
 16. Reyes-Paredes M, Valladares-Garrido MJ, Ichiro Peralta C, Dominguez H, Grandez-Urbina A. Factores asociados a Disfunción Eréctil (DE) alto grado en pacientes con tuberculosis de un Hospital de Lima, Perú [Factors associated with high-grade Erectile Dysfunction (ED) in tuberculosis patients from a hospital in Lima, Peru]. *Arch Esp Urol*. 2021 Jul;74(6):579-586. PMID: 34219060.
 17. Yusoof KA, García JI, Schami A, Garcia-Vilanova A, Kelley HV, Wang SH, Rendon A, Restrepo BI, Yotebieng M, Torrelles JB. Tuberculosis Phenotypic and Genotypic Drug Susceptibility Testing and Immunodiagnosics: A Review. *Front Immunol*. 2022 Jul 7; 13:870768. doi: 10.3389/fimmu.2022.870768. PMID: 35874762; PMCID: PMC9301132.
 18. Wang S, Dong G, Sheng C. Structural simplification: an efficient strategy in lead optimization. *Acta Pharm Sin B*. 2019 Sep;9(5):880-901. Doi: 10.1016/j.apsb.2019.05.004. Pub 2019 Jun 6. PMID: 31649841; PMCID: PMC6804494.
 19. Rens C, Laval F, Daffé M, Denis O, Frita R, Baulard A, Wattiez R, Lefèvre P, Fontaine V. Effects of Lipid-Lowering Drugs on Vancomycin Susceptibility of Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Sep 23;60(10):6193-9. Doi: 10.1128/AAC.00872-16. PMID: 27503643; PMCID: PMC5038262.

20. Pérez-Martínez DE, Bermúdez-Hernández GA, Madrazo-Moya CF, CancinoMuñoz I, Montero H, Licon-Cassani C, Muñiz-Salazar R, Comas I, ZentenoCuevas R. SNPs in Genes Related to DNA Damage Repair in Mycobacterium Tuberculosis: Their Association with Type 2 Diabetes Mellitus and Drug Resistance. *Genes (Basel)*. 2022 Mar 29;13(4):609. Doi: 10.3390/genes13040609. PMID: 35456415; PMCID: PMC9029044.
21. Perez-Navarro LM, Restrepo BI, Fuentes-Dominguez FJ, Duggirala R, MoralesRomero J, López-Alvarenga JC, Comas I, Zenteno-Cuevas R. The effect size of type 2 diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance and adverse treatment outcomes. *Tuberculosis (Edinb)*. 2017 Mar;103:83-91. doi: 10.1016/j.tube.2017.01.006. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28237037.
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 sep. 21;358: j4008. Doi: 10.1136/bmj. j4008.
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuet PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372: n71. Doi: 10.1136/bmj. n71.
24. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
25. Soeroto Aprotinin C, Santoso P, Lestari BW (2021) Factors affecting outcome of longer regimen multidrug-resistant tuberculosis treatment in West Java Indonesia: A retrospective cohort study. *PLoS ONE* 16(2): e0246284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246284>
26. Kamara R, Saunders M, Sahr F, Losa-Garcia J, et. al. Social and health factors associated with adverse treatment outcomes among people with multidrug-resistant tuberculosis in Sierra Leone: a national, retrospective

- cohort study. Sierra Leone. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e543–54. DOI: 10.1016/S2214-109X (22)00004-3. Available in: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(22\)00004-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(22)00004-3/fulltext)
27. Avalos-Rodríguez Ana Cecilia, Imán-Izquierdo Fernando Jean Carlos, Virú-Loza Manuel André, Cabrera-Rivero José, Zárate-Robles Anthony Edgar, Meza-Monterrey Mariela Cecibel et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *An. Fac. med.* [Internet]. 2014 jul [citado 2023 Nov 22]; 75(3): 233-236. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000300004&lng=es
28. Badawi, A., Gregg, B. y Vasileva, D. (2020). Análisis sistemático de la relación entre obesidad y tuberculosis. *Salud pública*, 186, 246–256. Doi: 10.1016/j.puhe.2020.06.054. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033350620302924?via%3Dihub>
29. Kandi, Subhakar; K, Tilak Kumar; Kandi, Shravika Reddy; Mathur, Neeta; D, Jalla Devi; Adepu, Rajesham. Study of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis under programmatic conditions and factors influencing the outcomes in Hyderabad District. *The Indian Journal of Tuberculosis*. 2021 jul 1;68(3): 379-383. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.12.008.
30. Mukati, Suneel; Julka, Arti; Varudkar, HG; Singapurwala, Mustafa; Agrawat, JC; Bhandari, Deepali; Jainista, Anukool. A study of clinical profile of cases of MDR-TB and evaluation of challenges faced in initiation of second line Anti tuberculosis treatment for MDR-TB cases admitted in drug resistance tuberculosis center. *Indian J Tuberc*. 2019 Jul 1;63(3): 358-363. DOI: 10.1016/j.ijtb.2016.11.031.
31. Park, Hyun Oh; Kim, Sung Hwan; Luna, Seong Ho; Byun, Joung Hun; Kim, Jong Woo; Lee, Chung Eun; Kim, Jong Duk; Jang, In Seok; Yang, Jun Ho. Association between Body Mass Index and Sputum Culture Conversion among South Korean Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis in a

- Tuberculosis Referral Hospital. *Infect Chemother.* 2016 Dic 1; 48 (4): 317-323. DOI: 10.3947/ic.2016.48.4.317
32. Gupta, Siddhartha; Bandyopadhyay, Debasis; Gupta, Soma; Sadhukhan, Sanjoy; Banerjees, Surajita. A sociodemographic study of multidrug resistant tuberculosis cases from DOTS clinics of Kolkata. *J Indian Med Assoc.* 2012 Oct 1; 110 (10): 723-725. PMID: 23738405
33. Angrup, Archana; Varma-Basil, Mandira; Kumar, Sujeet; Pathak, Rakesh Kumar; Sharma, Himanshu; Banavaliker, Jayant Nagesh; Bose, Mridula. Drug resistance among Mycobacterium tuberculosis isolates from private clinics and a dots center in Delhi, India. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health.* 2011 Jan 1; 42 (1): 122-127. PMID: 21323174
34. Wang, Kai; Chen, Songhua; Wang, Xiaomeng; Zhong, Jieming; Wang, Xinting; Huai, Pengcheng; Wu, Limin; Wang, Lixia; Jiang, Shiwen; Li, junio; Peng, Ying; Yao, Hongyan; Mamá, Wei. Factors Contributing to the High Prevalence of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among Previously Treated Patients: A Case–Control Study from China. *Microbial Drug Resistance.* 2014 Aug 1; 20 (4): 294-300. DOI: 10.1089/mdr.2013.0145
35. Campbell, Jonathon R.; Chan, Edward D.; Falzón, Dennis; Trajmán, Anete; Keshavjee, Salmaan; Leung, Chi C.; Molinero, Ann C.; Monedero-Recuero, Ignacio; Rodrigues, Denise S.; Seo, Haesook; Baghaei, Parvaneh; Udwadia, Zarir; Viikklepp, Piret; Bastos, Mayara; Menzies, Dick. Low Body Mass Index at Treatment Initiation and Rifampicin-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2022 Dic 15; 75(12): 2201–2210, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac322>
36. Migliori, GB; Espinal, M.; Danilova, ID; Punga, VV; Grzemska, M.; Raviglione, MC. Frequency of recurrence among MDR-tB cases 'successfully' treated with standardised short-course chemotherapy. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* 2002 Oct 1; 6 (10): 858-864. PMID: 12365571
37. Kwak, N.; Kim, recursos humanos; Yoo, CG.; Kim, YW; Han, SK; Yim, JJ. Multidrug-resistant tuberculosis over 20 years at a referral hospital in

- South Korea: trends and outcomes. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2019 Feb 1; 23 (2): 174-180. DOI: 10.5588/ijtld.18.0295
38. Harausz, Elizabeth P.; García-Prats, Anthony J.; Ley, Stephanie; Schaaf, H. Simón; Kredo, Tamara; Seddon, James A.; Menzies, Dick; Turkova, Anna; Achar, Jay; Amanullah, Farhana. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. 2018 Jul 1; 15(7): 2100-2591. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002591
39. Shah, AR; Agarwal, SK; Shah, KV. Study of drug resistance in previously treated tuberculosis patients in Gujarat, India. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. 2002 Dic 1; 6 (12): 1098-1101. PMID: 12546118
40. Hayashi, S.; Takeuchi, M.; Hatsuda, K.; Ogata, K.; Kurata, M.; Nakayama, T.; Ohishi, Y.; Nakamura, H. The impact of nutrition and glucose intolerance on the development of tuberculosis in Japan. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. 2014 Jan 1; 18 (1): 84-88. DOI: 10.5588/ijtld.13.0495
41. Prajapati, Krunal; Mishra, Vishal; Desai, Mira; Solanki, Rajesh; Naik, Purvi. Treatment outcome of patients having extensively drug-resistant tuberculosis in Gujarat, India. *International Journal of Mycobacteriology*. 2017 Jan 1; 6 (3): 289-295. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_59_17.
42. Meregildo Rodríguez, Edinson Dante, Martha Genara Asmat Rubio, Mayra Janett Rojas Benites y Gustavo Adolfo Vásquez Tirado. 2023. "Síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular y mortalidad después de una neumonía adquirida en la comunidad: revisión sistemática y metanálisis" *Journal of Clinical Medicine* 12, no. 7: 2577. <https://doi.org/10.3390/jcm12072577>
43. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. [cited 4 Jan 2022]. Available: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA

Statement. PLoS Med. 2009;6: e1000097.
doi:10.1371/journal.pmed.1000097

45. Huerta-García AP, Medellín-Garibay SE, Salazar-González RA, Ortiz-Álvarez A, Magaña-Aquino M, Rodríguez-Pinal CJ, et al. Anthropometric and Genetic Factors Associated With the Exposure of Rifampicin and Isoniazid in Mexican Patients With Tuberculosis. *Ther Drug Monit.* 2019 Oct;41(5):648-656. doi: 10.1097/ FTD.0000000000000631.

ANEXOS

Tabla 3: Estrategia de búsqueda

1. MEDLINE VIA PUBMED		Results	Date
#1	"Multidrug resistant tuberculosis"[Mesh]	1,027	05/June/2023
#2	"Obesity"[Mesh]	25,905	
#3	"Overweight" [Mesh]	27,035	
#4	#1 AND #3	7	
#5	#2 AND #3	4	
#6	#1 AND #2 AND #3	2	
2. GOOGLE SCHOLAR		Results	Date
#1	"Multidrug resistant tuberculosis"	375,000	05/June/2023
#2	"Obesity"	3'640,000	
#3	#1 AND #2	18,400	
3. CHROCANÉ		Results	Date
#1	TITLE-ABS-KEY ('Multidrug resistant tuberculosis')	518	05/June/2023
#2	TITLE-ABS-KEY ('overweight')	20,661	
#3	#1 AND #2	0	
4. EMBASE		Results	Date
#1	'tuberculosis'/exp	318,029	06/June/2023
#2	'Obesity'/exp	68,575	
#3	'Overweight'/exp		
	#1 AND #2 AND #3	49	

Tabla 4. Estudios excluidos y motivo de su exclusión

Estudio	Razón de Exclusión
Kandi, Subhakar; K, Tilak Kumar; Kandi, Shravika Reddy; Mathur, Neeta; D, Jalla Devi; Adepu, Rajesham. Study of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis under programmatic conditions and factors influencing the outcomes in Hyderabad District. The Indian Journal of Tuberculosis. 2021 Jul 1;68(3): 379-383. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.12.008.	Población y resultado diferentes a nuestra pregunta PECO / PICO.
Mukati, Suneel; Julka, Arti; Varudkar, HG; Singapurwala, Mustafa; Agrawat, JC; Bhandari, Deepali; Jainista, Anukool. A study of clinical profile of cases of MDR-TB and evaluation of challenges faced in initiation of second line Anti tuberculosis treatment for MDR-TB cases admitted in drug resistance tuberculosis center. Indian J Tuberc. 2019 Jul 1;63(3): 358-363. DOI: 10.1016/j.ijtb.2016.11.031.	Solo el resumen se encuentra disponible.
Park, Hyun Oh; Kim, Sung Hwan; Luna, Seong Ho; Byun, Joung Hun; Kim, Jong Woo; Lee, Chung Eun; Kim, Jong Duk; Jang, In Seok; Yang, Jun Ho. Association between Body Mass Index and Sputum Culture Conversion among South Korean Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis in a Tuberculosis Referral Hospital. Infect Chemother. 2016 Dic 1; 48 (4): 317-323. DOI: 10.3947/ic.2016.48.4.317	Población y resultado diferentes a nuestra pregunta PECO / PICO.
Gupta, Siddhartha; Bandyopadhyay, Debasis; Gupta, Soma; Sadhukhan, Sanjoy; Banerjees, Surajita. A sociodemographic study of multidrug resistant tuberculosis cases from DOTS clinics of Kolkata. J Indian Med Assoc. 2012 Oct 1; 110 (10): 723-725. PMID: 23738405	Solo el resumen se encuentra disponible.
Angrup, Archana; Varma-Basil, Mandira; Kumar, Sujeet; Pathak, Rakesh Kumar; Sharma, Himanshu; Banavaliker, Jayant Nagesh; Bose, Mridula. Drug resistance among Mycobacterium tuberculosis isolates from private clinics and a dots center in Delhi, India. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 2011 Jan 1; 42 (1): 122-127. PMID: 21323174	Solo el resumen se encuentra disponible.
Wang, Kai; Chen, Songhua; Wang, Xiaomeng; Zhong, Jieming; Wang, Xinting; Huai, Pengcheng; Wu, Limin; Wang, Lixia; Jiang, Shiwen; Li, junio; Peng, Ying; Yao, Hongyan; Mamá, Wei. Factors Contributing to the High Prevalence of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among Previously Treated Patients: A Case–Control Study from China. Microbial Drug Resistance. 2014 Aug 1; 20 (4): 294-300. DOI: 10.1089/mdr.2013.0145	Solo el resumen se encuentra disponible.
Campbell, Jonathon R.; Chan, Edward D.; Falzón, Dennis; Trajmán, Anete; Keshavjee, Salmaan; Leung, Chi C.; Molinero, Ann C.; Monedero-Recuero, Ignacio; Rodrigues, Denise S.; Seo, Haesook; Baghaei, Parvaneh; Udawadia, Zarir; Viiklepp, Piret; Bastos, Mayara; Menzies, Dick. Low Body Mass Index at Treatment Initiation and Rifampicin-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes: An Individual Participant Data Meta-Analysis. Clinical Infectious Diseases. 2022 Dic 15; 75(12): 2201–2210, https://doi.org/10.1093/cid/ciac322	Resultado diferente a nuestra pregunta PECO / PICO.

Migliori, GB; Espinal, M.; Danilova, ID; Punga, VV; Grzemska, M.; Raviglione, MC. Frequency of recurrence among MDR-tB cases 'successfully' treated with standardized short-course chemotherapy. <i>The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i> . 2002 Oct 1; 6 (10): 858-864. PMID: 12365571	Solo el resumen se encuentra disponible.
Kwak, N.; Kim, recursos humanos; Yoo, CG.; Kim, YW; Han, SK; Yim, JJ. Multidrug-resistant tuberculosis over 20 years at a referral hospital in South Korea: trends and outcomes. <i>The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease</i> . 2019 Feb 1; 23 (2): 174-180. DOI: 10.5588/ijtld.18.0295	Solo el resumen se encuentra disponible.
Harausz, Elizabeth P.; García-Prats, Anthony J.; Ley, Stephanie; Schaaf, H. Simón; Kredo, Tamara; Seddon, James A.; Menzies, Dick; Turkova, Anna; Achar, Jay; Amanullah, Farhana. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. 2018 Jul 1; 15(7): 2100-2591. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002591	Población y resultado diferentes a nuestra pregunta PECO / PICO.
Diallo, Alhassane; Djelo Diallo, Boubacar; Mady Cámara, Lansana; Nadège Kounoudji, Lucrèce Ahouéfa; Bah, Boubacar; Oumar Barry, Alfa; N'Zabintawali, Fulgence; Carlos-Bolumbu, Miguel; Hassimiou Diallo, Mamadou; Younoussa Sow, Oumou. Different Profiles of Body Mass Index Evolutions Among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. 2019. DOI: 10.2139/ssrn.3468387	Ensayo clínico, estado desconocido.
Shah, AR; Agarwal, SK; Shah, KV. Study of drug resistance in previously treated tuberculosis patients in Gujarat, India. <i>The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i> . 2002 Dic 1; 6 (12): 1098-1101. PMID: 12546118	Solo el resumen se encuentra disponible.
Hayashi, S.; Takeuchi, M.; Hatsuda, K.; Ogata, K.; Kurata, M.; Nakayama, T.; Ohishi, Y.; Nakamura, H. The impact of nutrition and glucose intolerance on the development of tuberculosis in Japan. <i>The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i> . 2014 Jan 1; 18 (1): 84-88. DOI: 10.5588/ijtld.13.0495	Solo el resumen se encuentra disponible.
Prajapati, Krunal; Mishra, Vishal; Desai, Mira; Solanki, Rajesh; Naik, Purvi. Treatment outcome of patients having extensively drug-resistant tuberculosis in Gujarat, India. <i>International Journal of Mycobacteriology</i> . 2017 Jan 1; 6 (3): 289-295. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_59_17.	Solo el resumen se encuentra disponible.



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, MEREGILDO RODRIGUEZ EDINSON DANTE, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "OBESIDAD Y SOBREPESO COMO FACTOR DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE: REVISIÓN SISTEMÁTICA", cuyo autor es CAMPOS SILVA GABRIELA, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 20.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 11 de Diciembre del 2023

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
MEREGILDO RODRIGUEZ EDINSON DANTE DNI: 32981143 ORCID: 0000-0003-1814-5593	Firmado electrónicamente por: EDMEREGILDO el 11-12-2023 17:09:07

Código documento Trilce: TRI - 0692833