



Universidad  
Norbert Wiener

**Universidad Norbert Wiener**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela Académico Profesional de Nutrición Humana**

Revisión crítica: déficit de vitaminas como factor  
de riesgo en el desarrollo de tuberculosis  
pulmonar en el adulto

**Trabajo académico para optar el título profesional de especialista  
en Nutrición Clínica con mención en Nutrición Oncológica**

**Autor:**

Lic. Eloisa Amalia La Torre Valdivieso

**Código ORCID: 0000-0002-3362-0412**

**Asesor:** Dra. Andrea Lisbet Bohórquez Medina

**Código ORCID: 0000-0001-8764-8587**

**Lima, Perú**

**2022**

## **DEDICATORIA**

En primer lugar, a Dios, por darme la fuerza para continuar en esta causa y así lograr una de mis metas.

A mi esposo Wilfredo por su amor, trabajo y paciencia en todo este año, gracias a ti logre llegar hasta aquí.

A mis hijos, gracias por estar siempre presentes, acompañándome y por el apoyo moral, que me brindan a lo largo de esta etapa de mi vida.

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, deseamos expresar agradecimiento a mi esposo Wilfredo por brindarme el apoyo necesario para cumplir el objetivo trazado.

Asimismo, a mi hijo Mtr. Q.F. Víctor Eduardo Villarreal La Torre, por el apoyo la paciencia y dedicación.

A todas las personas que me han brindado su apoyo y pueda lograr el objetivo que el trabajo se realice con éxito en especial a mis profesores y asesora Andrea Lisbet Bohórquez Medina, muchas gracias.

## RESUMEN

La intervención durante el tratamiento de tuberculosis permite mejorar el estado nutricional disminuyendo los problemas hepáticos por la multifarmacia. La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: Déficit de vitaminas como factor de riesgo en el desarrollo de Tuberculosis Pulmonar en el adulto, tuvo como objetivo identificar los estudios clínicos relacionados con el tema de estado vitamínico en la calidad de vida en tuberculosis pulmonar. La pregunta clínica fue: ¿El estado nutricional con deficiencia de vitaminas generará un riesgo de activación de la tuberculosis pulmonar y dificulta la buena progresión del tratamiento antituberculoso en el paciente que ingresa a tratamiento antituberculoso con frotis positivo? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en, SCOPUS, EMBASE SCIENCE DIRECT, PUBMED, , SCIELO, COCHRANE LIBRARY encontrando 148 artículos, siendo seleccionados 18 los cuales han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado titulado Las vitaminas A y D no protegen contra la lesión hepática inducida por la tuberculosis: Un análisis post hoc de un ensayo controlado aleatorio anterior, el cual posee un nivel de evidencia AI y Grado de Recomendación Fuerte, de acuerdo a la experticia del investigador. El comentario crítico se llegó a la conclusión que la intervención nutricional dietética suplementaria de vitamina A, D o combinaciones de estas, no tuvo efectos adecuados para la protección de lesión o disfunción hepática inducida por fármacos antituberculosos.

**Palabras clave:** Estado nutricional, Estado vitamínico, Tuberculosis pulmonar.

## ABSTRACT

Intervention during tuberculosis treatment allows improving the nutritional status decreasing hepatic problems due to multipharmacy. The present secondary research entitled as a critical review: Vitamin deficiency as a risk factor in the development of pulmonary tuberculosis in adults, aimed to identify clinical studies related to the issue of vitamin status in the quality of life in pulmonary tuberculosis. The clinical question was: Will the nutritional status with vitamin deficiency generate a risk of activation of pulmonary tuberculosis and hinder the good progression of the antituberculosis treatment in the patient who is admitted to antituberculosis treatment with positive smear? The Nutrition Based on Evidence (NuBE) methodology was used. The search for information was carried out in SCOPUS, EMBASE SCIENCE DIRECT, PUBMED, SCIELO, COCHRANE LIBRARY finding 148 articles, being selected 18 which have been evaluated by the tool for critical reading CASPE, finally selecting the Randomized Clinical Trial entitled Vitamins A and D do not protect against tuberculosis-induced liver injury: A post hoc analysis of a previous randomized controlled trial, which has a level of evidence AI and Grade of Strong Recommendation, according to the expertise of the researcher. The critical commentary concluded that dietary nutritional intervention supplementing with vitamin A, D, or combinations of these did not have adequate effects for protection from antituberculosis drug-induced liver injury or dysfunction.

**Key words:** Nutritional status, Vitamin status, Pulmonary tuberculosis.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial(1–3). Aunque es una enfermedad prevenible y curable, el bacilo ha generado resistencia a múltiples medicamentos(4,5) y afecta principalmente a nivel pulmonar(1,6–8) generando que 10 millones de personas se infecten anualmente con el bacilo y muchas más contraigan la enfermedad de forma latente(9,10).

Actualmente varía las estadísticas entre los países de Latinoamérica, estando entre Perú, Brasil y México más de la mitad de los casos de toda América, resaltando que Perú tiene la mayor incidencia con 116 casos por 100 000 habitantes, seguido de Brasil con 44 cada 100 000 y México con 22 cada 100 000(11).

Las poblaciones encarceladas aumentan la incidencia de contraer TB en Perú, al asociarse esta población con desnutrición, enfermedades transmisibles (como VIH) y no transmisibles (como diabetes) (11–13), así como el consumo de cigarro (14). La tuberculosis (TB), una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* transmitida por microgotas,(11,15). Las personas con TB latente (infectadas con TB) tienen el riesgo de por vida del 5 al 10% de enfermarse de tuberculosis, especialmente las personas inmunodeprimidas, como las personas que viven con el VIH, desnutrición, diabetes, y personas que consumen tabaco (14).

Perú es el país de Latinoamérica donde hay más casos de TB resistente, por la pandemia del COVID-19, durante el año 2020, más de 9 mil personas no fueron identificadas con la enfermedad (16).

El estado nutricional según la OMS es la condición física que se obtiene del resultado del balance de la ingesta de los alimentos y el gasto energético (17), la desestabilización de ese balance trae como consecuencia la malnutrición, sea por exceso o déficit de alimentos.

La malnutrición según la OMS incluye 4 aspectos como la desnutrición (la emaciación, retraso del crecimiento e insuficiencia ponderal), el desequilibrio de vitaminas o minerales, el sobrepeso, la obesidad, y las enfermedades no transmisibles relacionadas con la alimentación(18).

La TB ocasiona un efecto dramático en el estado nutricional de la persona afectada. Más que la tasa metabólica aumentada, la principal causa del deterioro nutricional parece ser la pobre ingesta energética del paciente (19,20). Se ha visto que los pacientes con TB tienen deficiencia de micronutrientes como el Zn, selenio, así como vitaminas A, B, C, E y D(20,21).

Los antioxidantes como las vitaminas A, B, C, E y D, cumplen diversas funciones en el metabolismo, y además ayudan a reforzar el sistema inmunológico.

Una intervención oportuna del profesional en nutrición como parte del equipo multidisciplinario, haría que el paciente comience el tratamiento con una dieta acorde a su morbilidad, disminuyendo así el riesgo de tener un fracaso o RAM.

Una buena intervención en nutrición clínica sea en un hospital o en la comunidad, haría que la calidad nutricional de la dietoterapia(22) sea acorde con el estado nutricional del paciente.

El presente trabajo de investigación es fundamentado en que los afectados por Tuberculosis pulmonar son pacientes inmunodeprimidos por la misma naturaleza de la enfermedad y, si además con deficiencias nutricionales aumentadas disminuye las deficiencias de micronutrientes, alteraciones bioquímicas, y del componente corporal, hacen que aumente la carga bacteriana y en las pruebas baciloscópicas se mantenga positivo, exista más frecuentemente interacción fármaco-nutriente, más riesgo de desarrollo de RAM hepático, y llegue a un fracaso al tratamiento (7,8,9).

Esta investigación se justifica porque los profesionales de nutrición tendrán conocimientos nuevos que ayudaran a reforzar los conocimientos básicos de

nutrición, así incluir en ellos los conocimientos nuevos que nos proporcionan las investigaciones científicas.

Asimismo, esta investigación, permitirá adjuntar el criterio de elección del mejor artículo correspondiente a estudios clínicos relacionados con la tuberculosis y la importancia de las vitaminas.

El objetivo fue realizar el comentario crítico profesional de acuerdo con la revisión de artículos científicos de estudios clínicos relacionados con el tema de estado vitamínico en la calidad de vida en tuberculosis pulmonar.

Esta investigación orienta a los nutricionistas a conocer las deficiencias nutricionales en el paciente en el tratamiento de la tuberculosis.

Finalmente, este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios en beneficio de los pacientes que padecen de tuberculosis.



## CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

### 1.1 Tipo de investigación

La presente revisión crítica es una investigación secundaria, ya que se trata del desarrollo de una revisión de publicaciones científicas a través de la aplicación de los principios experimentales y metodológicos para la selección de estudios clínicos, ya sean de tipo cualitativo o cuantitativo, con el objetivo de responder a la pregunta de investigación planteada, en la que haya publicaciones primarias previas.

### 1.2 Metodología

De acuerdo con los aspectos metodológicos de la Nutrición basada en la evidencia (NuBE) se aplicaron las cinco fases en el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se elaboró la pregunta de investigación utilizando como fórmula PS, descrita como población y situación clínica. Esta última relacionada a los resultados de una intervención en un grupo de pacientes con un diagnóstico establecido. En este caso se buscó conocer si la presencia de un déficit nutricional de vitamina D incrementa el riesgo de tuberculosis pulmonar en el adulto. Además, se aplicó una búsqueda sistemática de la literatura científica como resultado del uso de descriptores y palabras clave relacionados con la pregunta principal de la revisión.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a datos Pubmed, Science direct, Scielo, Embase, Scopus.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se ha tenido como criterios de inclusión que la población evaluada sean únicamente adultos

y que la condición a evaluar como déficit sean los niveles de vitamina D en sangre.

- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** a través del uso de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) se evaluó cada publicación incluida, tanto por la estructura como la información reportada, utilizando la herramienta correspondiente a la metodología del artículo científico.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPe son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

**Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos**

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Categoría</b>	<b>Preguntas que debe contener obligatoriamente</b>
<b>A I</b>	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 10 de las preguntas del CASPE”
<b>A II</b>	“Ensayo clínico aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 4 y preguntas 6 al 11 de las preguntas del CASPE”
<b>AIII</b>	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 al 11 de las preguntas del CASPE”
<b>B I</b>	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preguntas del 1 al 11 de las preguntas del CASPE”

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

<b>Grado de Recomendación</b>	<b>Estudios evaluados</b>
<b>FUERTE</b>	<p>“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, O</p> <p>Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, O</p> <p>Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8”</p>
<b>DÉBIL</b>	<p>“Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, O</p> <p>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, O</p> <p>Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8”</p>

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su posterior aplicación en la práctica clínica, su evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

### **1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica)**

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>PACIENTE</b>	Paciente adulto con déficit de vitaminas
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	La deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar.
<p>La pregunta clínica es:</p> <p>¿La deficiencia de vitaminas (Vitamina D) incrementa el riesgo de activación de la tuberculosis pulmonar y dificulta la buena progresión del tratamiento antituberculoso?</p>	

#### **1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta**

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de una enfermedad como la tuberculosis que es de interés mundial y nacional debido a que es un problema de salud pública y debido a la pandemia del COVID-19 se ha enmascarado la enfermedad.

La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

#### **1.5 Metodología para la búsqueda de información**

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos Scopus, Embase, Science direct, Pubmed, Scielo, Cochrane library.

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>MESH</b>	<b>DECS</b>	<b>ENTRY TERMS</b>
<b>Tuberculosis</b>	"Tuberculosis "[Mesh]	"Tuberculose" [DeCS]	"Tuberculoses" "Kochs Disease" "Koch's Disease" "Koch Disease" "Mycobacterium tuberculosis Infection" "Infection Mycobacterium tuberculosis" "Infections Mycobacterium tuberculosis" "Mycobacterium tuberculosis Infections"
<b>Deficiencia de vitaminas</b>	"Avitaminosis "[Mesh]	Avitaminoses	"Avitaminoses" "Deficiency, Vitamin" "Deficiencies, Vitamin" "Vitamin Deficiencies" "Vitamin Deficiency"
<b>Vitamina D</b>	"Vitamin D" [Mesh]  "Cholecalciferol" [Mesh]	Vitamina D [DeCS]  Colecalciferol [DeCS]	"Calciferols" "Vitamin D 2" "Vitamin D2" "D2 Vitamin" "Ergocalciferol" "Calciol" "Cholecalciferols"

	"Ergocalciferol Is"[Mesh]	Ergocalciferol [DeCS]	"Vitamin D 3" "Vitamin D3"
--	------------------------------	--------------------------	-------------------------------

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Scopus	24/09/22	(tuberculosis OR 'kochs disease' OR 'koch disease' OR 'mycobacterium tuberculosis infection'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis infection' OR OR 'infection mycobacterium tuberculosis' OR 'infections mycobacterium tuberculosis' OR 'mycobacterium tuberculosis infections' OR ('mycobacterium'/exp OR mycobacterium) AND ('tuberculosis'/exp OR tuberculosis) AND ('infections'/exp OR infections)) OR 'tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR 'lung tuberculosis'/exp OR 'lung tuberculosis') AND (avitaminoses:ti OR 'vitamin deficiencies':ti OR 'vitamin deficiency':ti OR 'vitamin d':ti OR 'vitamin d deficiency':ti OR ergocalciferol:ti) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim	58	4
Embase	24/09/22	(tuberculosis OR 'kochs disease' OR 'koch disease' OR 'mycobacterium tuberculosis infection'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis infection' OR OR 'infection mycobacterium tuberculosis' OR 'infections mycobacterium tuberculosis' OR 'mycobacterium tuberculosis infections' OR ('mycobacterium'/exp OR mycobacterium) AND ('tuberculosis'/exp OR tuberculosis) AND ('infections'/exp OR infections)) OR 'tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR 'lung tuberculosis'/exp OR 'lung tuberculosis') AND (avitaminoses:ti OR 'vitamin deficiencies':ti OR 'vitamin deficiency':ti OR 'vitamin d':ti OR 'vitamin d deficiency':ti OR ergocalciferol:ti) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim	64	4
Pubmed	13/05/22	(tuberculosis OR 'kochs disease' OR 'koch disease' OR 'mycobacterium tuberculosis infection'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis infection' OR OR 'infection mycobacterium tuberculosis' OR 'infections mycobacterium tuberculosis' OR 'mycobacterium tuberculosis infections' OR ('mycobacterium'/exp OR mycobacterium) AND ('tuberculosis'/exp OR tuberculosis) AND ('infections'/exp OR infections)) OR 'tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR 'lung tuberculosis'/exp OR 'lung tuberculosis') AND (avitaminoses:ti OR 'vitamin deficiencies':ti OR 'vitamin deficiency':ti OR 'vitamin d':ti OR 'vitamin d deficiency':ti OR ergocalciferol:ti) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim	14	5
Science direct	13/05/22	(tuberculosis OR 'kochs disease' OR 'koch disease' OR 'mycobacterium tuberculosis infection'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis infection' OR OR 'infection mycobacterium tuberculosis' OR 'infections mycobacterium tuberculosis' OR 'mycobacterium tuberculosis infections' OR ('mycobacterium'/exp OR mycobacterium) AND ('tuberculosis'/exp OR tuberculosis) AND ('infections'/exp OR infections)) OR 'tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR 'lung tuberculosis'/exp OR 'lung tuberculosis') AND (avitaminoses:ti OR 'vitamin deficiencies':ti OR 'vitamin deficiency':ti OR 'vitamin d':ti OR 'vitamin d deficiency':ti OR ergocalciferol:ti) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim	10	5
Scielo	14/05/22	(tuberculosis OR 'kochs disease' OR 'koch disease' OR 'mycobacterium tuberculosis infection'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis infection' OR OR 'infection mycobacterium tuberculosis' OR 'infections mycobacterium tuberculosis' OR 'mycobacterium tuberculosis infections' OR ('mycobacterium'/exp OR mycobacterium) AND ('tuberculosis'/exp OR tuberculosis) AND ('infections'/exp OR infections)) OR 'tuberculosis'/exp OR tuberculosis OR 'lung tuberculosis'/exp OR 'lung tuberculosis') AND (avitaminoses:ti OR 'vitamin deficiencies':ti OR 'vitamin deficiency':ti OR 'vitamin d':ti OR 'vitamin d deficiency':ti OR ergocalciferol:ti) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim	2	0

		OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2017-2022]/py		
<b>TOTAL</b>			148	18

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

<b>Autor (es)</b>	<b>Título del artículo en idioma original</b>	<b>Revista (año, volumen, número)</b>	<b>Link del artículo</b>
<b>Feleke BE, et al</b> (26)	“Micronutrient levels of tuberculosis patients during the intensive phase, a prospective cohort study”	Clinical Nutrition ESPEN 2019; 31, 01 de junio de 2019	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2405457719300944">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2405457719300944</a>
<b>Lin SY, et al</b> (27)	“Association of vitamin D levels and risk of latent tuberculosis in the hemodialysis population”	Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2021;54 (4)	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301419">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301419</a>
<b>McArdle A, et al</b> (28)	“Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis disease in British children”	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2020; 24 (8)	<a href="https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2020/0000">https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2020/0000</a>

			0024/00000008 /art00006
<b>Lodha R, et al (29)</b>	“Effect of micronutrient supplementation on treatment outcomes in children with intrathoracic tuberculosis: a randomized controlled trial”	American Society for Nutrition 2014; 100 (5)	<a href="https://academic.oup.com/ajcn/article/100/5/1287/4576517?login=true">https://academic.oup.com/ajcn/article/100/5/1287/4576517?login=true</a>
<b>Xiong K, et al (30)</b>	“Vitamins A and D fail to protect against tuberculosis-drug-induced liver injury: A post hoc analysis of a previous randomized controlled trial”	Nutrition 2021; 86	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900721000174?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900721000174?via%3Dihub</a>
<b>Keflie TS, et al (31)</b>	“Vitamin A and zinc deficiencies among tuberculosis patients in Ethiopia”	Revista de tuberculosis clínica y otras enfermedades micobacterianas 2018; 12	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579418300263?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579418300263?via%3Dihub</a>
<b>Panda S, et al (32)</b>	“Status of vitamin D and the associated host factors in pulmonary tuberculosis patients and their household	The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2019; 193	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076019301256">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076019301256</a>



	contacts: A cross sectional study”		
<b>Tibebeselassie S, et al (33)</b>	“Vitamin D Deficiencies among Tuberculosis Patients in Africa: A Systematic Review”	Nutrición 2015; 13 (10)	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089990071500218X">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089990071500218X</a>
<b>Oh J, et al (20)</b>	“Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis”	British Infection Association 2019; 17(3)	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445316302808">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445316302808</a>
<b>Taslim(34)</b>	“Effect of chocolate soybean drink on nutritional status, gamma interferon, vitamin D, and calcium in newly lung tuberculosis patients”	Macedonian Journal of Medical Sciences 2020; 8 (T2)	<a href="https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5233">https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5233</a>
<b>Yan Wang(35)</b>	“A meta-analysis on associations between vitamin D receptor genetic variants and tuberculosis”	Patogenia microbiana 2019; 130	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401019300221">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401019300221</a>
<b>Ester Lilian Acen(36)</b>	“Impact of vitamin D status and cathelicidin antimicrobial peptide on adults with active	PLOS ONE; 2021; 16(6)	<a href="https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252762">https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252762</a>

	pulmonary TB globally: A systematic review and meta-analysis”		
<b>Yan Cao(37)</b>	“Vitamin D and the risk of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis”	BMC Pulmonary Medicine 2022; 22	<a href="https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-022-01830-5">https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-022-01830-5</a>
<b>Omowunmi Aibana(38)</b>	“Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis”	PLoS Medicine 2019; 16	<a href="https://chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&amp;pdf=https%3A%2F%2Fjournals.plos.org%2Fplosmedicine%2Farticle%2Ffile%3Fid%3D10.1371%2Fjournal.pmed.1002907%26type%3Dprintable">chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&amp;pdf=https%3A%2F%2Fjournals.plos.org%2Fplosmedicine%2Farticle%2Ffile%3Fid%3D10.1371%2Fjournal.pmed.1002907%26type%3Dprintable</a>
<b>Vijay Jaimni(39)</b>	“Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed	Pulmonary Medicine 2021	<a href="https://www.hindawi.com/journals/pm/2021/5285841/">https://www.hindawi.com/journals/pm/2021/5285841/</a>

	Pulmonary Tuberculosis”		
<b>Bin Li(40)</b>	“Correlation between polymorphism of vitamin D receptor TaqI and susceptibility to tuberculosis”	Medicine (United States) 2022; 101(16)	DOI 10.1097/MD.00000000029127
<b>Arif Mumtaz(41)</b>	“Frequency and Association of Vitamin D Deficiency in Patients with Tuberculosis at 2 and 6 weeks Interval”	P J M H S 2020; vol. 14, (4)	<a href="https://pjmhsonline.com/2020/oct_dec/1348.pdf">https://pjmhsonline.com/2020/oct_dec/1348.pdf</a>
<b>Li Cai(42)</b>	“The Potential Role of Vitamin D in the Development of Tuberculosis in Chinese Han Population: One Case-Control Study”	Front Med (Lausana). 2022; 9	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9358990">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9358990</a>

### 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme Español” (CASPe) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe**

<b>Título del artículo de la tabla 6</b>	<b>Tipo de investigación metodológica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>
“Micronutrient levels of tuberculosis patients during the intensive phase, a prospective cohort study”	Estudio prospectivo de cohorte	BI	Fuerte
“Association of vitamin D levels and risk of latent tuberculosis in the hemodialysis population”	Ensayo aleatorizado clínico	All	Débil
“Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis disease in British children”	Ensayo aleatorizado clínico	All	Fuerte
“Effect of micronutrient supplementation on treatment outcomes in children with intrathoracic tuberculosis: a randomized controlled trial”	Ensayo aleatorizado clínico	All	Débil
“Vitamins A and D fail to protect against tuberculosis-drug-induced liver injury: A post hoc analysis of a previous randomized controlled trial”	Ensayo aleatorizado clínico	All	Fuerte
“Vitamin A and zinc deficiencies among tuberculosis patients in Ethiopia”	Ensayo aleatorizado clínico	All	Fuerte

“Status of vitamin D and the associated host factors in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts: A cross sectional study”	Estudio prospectivo de cohorte	BI	Fuerte
“Vitamin D Deficiencies among Tuberculosis Patients in Africa: A Systematic Review”	Revisión sistemática	AI	Débil
“Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis”	Ensayo clínico aleatorizado	AII	Fuerte
“Effect of chocolate soybean drink on nutritional status, gamma interferon, vitamin D, and calcium in newly lung tuberculosis patients”	Ensayo clínico no aleatorizado	AIII	Débil
“A meta-analysis on associations between vitamin D receptor genetic variants and tuberculosis”	Revisión sistemática-Metaanálisis	AI	Débil
“Impact of vitamin D status and cathelicidin antimicrobial peptide on adults with active pulmonary TB globally: A systematic review and meta-analysis”	Revisión sistemática	AI	Fuerte
“Vitamin D and the risk of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis”	Revisión sistemática	AI	Fuerte
“Vitamin D status and risk of incident			

tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis”	Revisión sistemática	AI	Débil
“Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis”	Ensayo aleatorizado clínico	All	Débil
“Correlation between polymorphism of vitamin D receptor TaqI and susceptibility to tuberculosis”	Revisión sistemática	AI	Débil
“Frequency and Association of Vitamin D Deficiency in Patients with Tuberculosis at 2 and 6 weeks Interval”	Ensayo aleatorizado o no aleatorizado clínico	AllI	Débil
“The Potential Role of Vitamin D in the Development of Tuberculosis in Chinese Han Population: One Case-Control Study”	Ensayo aleatorizado (caso y control) clínico	All	Debil

## **CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO**

### **2.1 Artículo para revisión**

- a) **Título:** Estado Nutricional con deficiencia de Vitaminas en pacientes con riesgo de padecer Tuberculosis
- b) **Revisor:** Licenciada Eloisa Amalia La Torre Valdivieso
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** a2021802936@uwiener.edu.pe
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Aibana O, Huang CC, Aboud S, Arnedo-Pena A, Becerra MC, Bellido-Blasco JB, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual participant data meta-analysis [Internet]. Vol. 16, PLoS Medicine.

#### **Resumen del artículo original:**

##### **Antecedentes**

Pocos estudios han evaluado la asociación entre la deficiencia preexistente de vitamina D y la tuberculosis (TB) incidente. Se evaluó el impacto de los niveles basales de vitamina D en la enfermedad de la tuberculosis.

## Métodos y resultados

Se evaluó la asociación entre la vitamina D basal y la tuberculosis incidente en una cohorte prospectiva de 6.751 contactos domésticos VIH-negativos de pacientes con TB inscritos entre el 1 de 2009 y el 29 de agosto de 2012, en Lima, Perú. Se realizó un cribado de la enfermedad de la TB a los 2, 6 y 12 meses después de la inscripción. Se definieron los casos como contactos domésticos que desarrollaron la enfermedad de la TB al menos 15 días después de la inscripción del paciente índice. Para cada caso, seleccionamos aleatoriamente de los contactos que no desarrollaron la enfermedad de la tuberculosis, por sexo y año de edad. También se llevó a cabo un metaanálisis de datos de participantes individuales (IPD) de una etapa metaanálisis buscando en PubMed y Embase para identificar estudios prospectivos sobre la vitamina D

y la enfermedad de la tuberculosis hasta el 8 de junio de 2019. Se incluyeron estudios que evaluaron la vitamina D antes del diagnóstico de la tuberculosis. En el análisis primario, se definió la deficiencia de vitamina D como 25-(OH)D < 50 nmol/L, la insuficiencia como 50-75 nmol/L, y la suficiencia como >75nmol/L. Se estimó la asociación entre el estado basal de la vitamina D y la tuberculosis incidente utilizando una regresión logística condicional en la cohorte de Lima y modelos lineales mixtos generalizados en el metaanálisis. Además definimos la deficiencia grave de vitamina D como 25-(OH)D < 25 nmol/L y realizamos análisis estratificados por el estado del VIH en el metaanálisis IPD. En la cohorte de Lima, analizamos 180 casos y 709 controles emparejados. El odds ratio ajustado (aOR) para el riesgo de tuberculosis entre los participantes con deficiencia de vitamina D en comparación con una cantidad suficiente de vitamina D fue de 1,63 (IC del 95%: 0,75-3,52); p = 0.22). Se incluyeron siete estudios publicados en el metanálisis y se analizaron 3.544 participantes. En el análisis conjunto, el aOR fue de 1,48 (IC del 95%: 1,04-2,10; p = 0,03). El aOR para la deficiencia grave de vitamina D fue de 2,05 (IC del 95%: 0,87-4,87; p tendencia a la disminución de los niveles



de 25-(OH)D desde una cantidad suficiente de vitamina D hasta una deficiencia grave = 0,02). Entre 1.576 pacientes seropositivos, la deficiencia de vitamina D multiplicó por 2 el riesgo de padecer tuberculosis (aOR 2,18; IC del 95%: 1,22-3,90; p = 0,01) un mayor riesgo de tuberculosis, y el aOR para la deficiencia grave de vitamina D en comparación con la deficiencia de vitamina D fue de 4,28 (IC del 95%: 0,85-21,45; p = 0,08). Nuestro estudio de cohorte de Lima está limitado por la corta duración del seguimiento, y el metaanálisis IPD está limitado por el número de posibles covariables de confusión disponibles en todos los estudios.

### **Conclusión**

Nuestros hallazgos sugieren que la vitamina D predice el riesgo de enfermedad de TB de una manera dependiente de la dosis y que el riesgo de enfermedad de TB es más alto entre las personas VIH positivas con deficiencia severa de vitamina D. Se necesitan ensayos controlados aleatorios para evaluar el posible papel de la suplementación con vitamina D en la reducción del riesgo de enfermedad de TB.

## **2.2 Comentario Crítico**

El artículo presenta como título “Estado de la vitamina D y riesgo de enfermedad tuberculosa incidente: un estudio anidado de casos y controles, revisión sistemática y metanálisis de datos de participantes individuales”, sin embargo, el título da respuesta al objetivo de este estudio.

El tema abordado por el autor nos determina un amplio panorama sobre la intervención nutricional en los pacientes con tuberculosis, se sabe que los micronutrientes son importantes en el reforzamiento del sistema inmunológico(43) y ayuda a la recuperación del tratamiento antituberculoso(44) (32)

En relación con los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, ratifica que la tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo de Koch ((45,46) Durante la primera fase de

tratamiento antituberculoso de administra antibióticos que son Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y etambutol en los 2 primeros meses, causando efectos secundarios a las lesiones hepáticas inducidas por fármacos (30,47).

Una de las principales características de las personas con tuberculosis es la desnutrición y la deficiencia de micronutrientes como las vitaminas, en este estudio que tiene un estudio de cohorte prospectivo realizado en Lima Perú, además de una revisión sistemática y un metaanálisis donde se investigó la relación que tiene la disminución de vitamina D la tuberculosis.

En estudio de casos y controles realizado en Lima, donde participaron 6751 personas del estudio, el criterio de inclusión en el estudio de casos y controles fue todo paciente con diagnóstico de TB a los 15 días después del diagnóstico y a sus contactos, en donde se evaluó la asociación entre la vitamina D inicial y la incidencia de TB en una cohorte prospectiva los contactos familiares VIH negativos de pacientes con TB que se inscribieron durante el mes de septiembre de 2009 y agosto de 2012 en Lima, Perú. Se examinó la enfermedad de Tb en tres ocasiones a los 2, 6 y 12 meses luego de la inscripción. Se definió como caso contactos aquellos que desarrollaron la enfermedad de TB durante los 15 días después de la inscripción del paciente índice, se seleccionó aleatoriamente cuatro controles de entre los contactos sin la enfermedad de TB, agrupándolos por sexo y año, IMC, vivienda, hacinamiento, hábitos nocivos, historial de tuberculosis, enfermedades crónicas. Los parámetros de definición fue VDD como suero  $25\text{--}(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ , insuficiencia de vitamina D (VDI) como  $50\text{--}75 \text{ nmol/L}$ , y suficiencia como  $>75 \text{ nmol/L}$ .

Se midió la vitamina D como  $25\text{--}(\text{OH})\text{D}$ , en 4 oportunidades, al inicio, control, en primavera/verano y durante el invierno, si bien no hubo una gran diferencia en las mediciones, el punto más alto de Vit D fue durante el verano.

En los estudios revisión sistemática de estudios prospectivos tubo a 3544 participantes, los datos obtenidos fueron del y de la recopilación de 7 estudios elegidos donde participaron 13 países: Brasil, Gambia, Haití, India, Malawi, Pakistán, Perú, Sudáfrica, España, Tanzania, Tailandia, EE. UU. y Zimbabue, realizaron la búsqueda para identificar la asociación entre la vitamina D y enfermedad de TB, en PubMed y Embase, no se puso restricción en el idioma.

Los estudios seleccionados fueron todos los estudios longitudinales prospectivos donde participaron humanos con riesgo de TB y además se midió los niveles de vitamina D en prueba de laboratorio antes del diagnóstico de la enfermedad de TB, los protocolos de diagnóstico de TB, (consulta médica, Rx, exámenes de laboratorio). Se evaluó la calidad del estudio y el riesgo de sesgo mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS), para medir los criterios unificados para definir la DDV como 25-(OH) D sérica inferior a 50 nmol/L y la insuficiencia como 50-75 nmol/L. Además, se definió la DDV grave como 25-(OH) D inferior a 25 nmol/L. Los datos se agruparon por edad, género, IMC y estado serológico, además de país y estudio. El 86,5% de los participantes tenían más de 15 años, el 48,3 % fue diagnosticado con VIH. Un estudio utilizó la técnica de cromatografía líquida ( HPLC) y el otros usaron inmunoensayo para medir los niveles séricos de 25-(OH) D.

La deficiencia de vitamina D (VDD) al inicio fue asociada con un aumento del 49 % de riesgo de progresión a la enfermedad de TB y la OR de insuficiencia de vitamina D (VDI) en comparación con la suficiencia de vitamina D fue de 1,26. En este estudio la VDD como VDI fue asociada con un mayor riesgo de contraer o activar la TB.

También se asoció que las personas seropositivas con VDD tenían el doble de probabilidades de desarrollar la enfermedad de TB en comparación con aquellas con niveles normales, mientras que los participantes VIH negativos con VDD disminuye la probabilidad de contraer TB.

En toda la cohorte de datos de participantes individuales (IPD), el incidente entre aquellos con VDD grave y TB hay una relación significativa, entre las personas con VIH, el OR para VDD grave, si se encontró una relación significativa. Por el contrario, entre las personas sin VIH, el OR para VDD grave no tuvo relación significativa.

Llegando a la conclusión que los niveles séricos bajos de 25-(OH)D tienen asociación con un mayor riesgo de contraer la enfermedad de TB. Y recomiendan más ensayos controlados aleatorios para determinar si la administración de suplementos de vitamina D entre las personas con alto riesgo puede mitigar el riesgo de desarrollar la enfermedad de TB.

Comparando con estudios semejantes con el ensayo actual, Berhanu Elfu Feleke y otros, donde se midió los niveles de micronutrientes en pacientes con Tuberculosis como el Hierro, Zinc, Selenio, yodo y la vitamina D, con la administración de los fármacos antituberculosos y una dieta monitorizada se con recordatorio de 24 horas, según los resultados los fármacos antituberculosos fueron eficaces y se normalizo los niveles séricos de zinc y selenio, sin embargo los niveles séricos de Hierro, yodo y vitamina D no se normalizaron.(26)

Tibebe Selassie Seyoum Keflie et al, realizaron un estudio donde se asoció la deficiencia de vitamina A y Zinc y la reducción de las defensas en los pacientes con tuberculosis, en este estudio se midió a los pacientes con tuberculosis pulmonar con frotis positivo, los niveles de vitamina A, el Zinc y la proteína C reactiva, se midió la calidad de la ingesta con recordatorio de 24 horas, encontrando que en los pacientes que ingresan al programa se encuentran con deficiencia de vitamina A y Zinc es muy grande, y con una ingesta de vitamina A, Zinc muy pobre en la dieta.(48)

Shao-jun Huang et al, realizaron un metanálisis, donde se revisó 723 artículos, de ellos 38 fueron objeto de estudio en el metanálisis, llegando a la conclusión

que existe una relación entre la vitamina D y la tuberculosis, a mayor deficiencia de vitamina D, mayor probabilidad de desarrollar la tuberculosis(49).

El autor hace énfasis que las vitaminas son importantes para mantener el sistema inmunológico, donde los artículos en comparación coinciden es que con la deficiencia de vitaminas como la A, D, E y los minerales Fe, Zn, Se, hay mayor probabilidad de desarrollar la tuberculosis.

En la discusión de resultados obtenidos en este ensayo, difiere de los resultados de ensayos previos en estudios preclínicos con animales, donde se más bien se considera como un efecto protector,(50) la suplementación de vitaminas A y D en pacientes con tuberculosis tuvieron un efecto nulo en la protección para el daño hepático.

Un limitante en la investigación es que se realizó el estudio solo en la población del país asiático, en nuestra realidad la dieta difiere de un país asiático, pues la costumbre peruana no es igual.

El autor concluye que la intervención nutricional dietética suplementaria de vitamina A, D o combinaciones de estas, no tuvo efectos adecuados para la protección de lesión o disfunción hepática inducida por fármacos antituberculosos.

Recomendando realizar trabajos futuros sobre posibles efectos de concentraciones altas de vitaminas con personas de diferentes genotipos.

## **2.2 Importancia de los resultados**

A pesar de que existen pruebas de que la suplementación de micronutrientes durante el tratamiento antituberculoso, basado en los estudios e investigaciones.

La importancia radica en que la población esté prevenida ante esta enfermedad a través de la intervención nutricional, educando a la población a tener una mejor alimentación y enseñando cuales son los alimentos que influyen en tener un sistema inmunológico saludable.

### **2.3 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas, 1,2,3,4, 6, 8, 9, 10 del CASPE y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

### **2.4 Respuesta a la pregunta**

De acuerdo con la pregunta clínica formulada ¿La deficiencia de vitaminas (Vitamina D) incrementa el riesgo de activación de la tuberculosis pulmonar y dificulta la buena progresión del tratamiento antituberculoso?

El ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar que el estado nutricional con deficiencia de vitaminas genera un alto riesgo de activación de la tuberculosis pulmonar latente a activa y dificulta la buena progresión del tratamiento antituberculoso en el paciente que ingresa a tratamiento antituberculoso con frotis positivo.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de estos resultados por ser de interés de la comunidad médica-nutricional que trata personas con enfermedad de tuberculosis.
2. Realizar actividades de prevención en la población, que brindaría conocimientos de alimentación saludable con la finalidad de disminuir las deficiencias de micronutrientes en la población.
3. Realizar más investigaciones clínicas relacionadas con el tema nutriente-enfermedad, pues permitiría reforzar los conocimientos del profesional de nutrición a nuestra realidad peruana, y validar estos resultados pues son escasas las investigaciones clínicas relacionadas con el tema en el Perú.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sousa MD, Batista J, Pacheco P, Nunes V. Abdominal tuberculosis: An old disease surprising young doctors. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
2. Zhang CY, Zhao F, Xia YY, Yu YL, Shen X, Lu W, et al. Prevalence and risk factors of active pulmonary tuberculosis among elderly people in China: A population based cross-sectional study *11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. Infect Dis Poverty.* 2019;8(1):1–10.
3. WHO. TB burden report 2018 [Internet]. Vol. 63, World Health Organization. 2018. 476 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
4. Bhunia SK, Sarkar M, Banerjee A, Giri B. An update on pathogenesis and management of tuberculosis with special reference to drug resistance. *Asian Pac J Trop Dis.* 2015;5(9):673–86.
5. Albanna AS, Menzies D. Drug-resistant tuberculosis: What are the treatment options? *Drugs.* 2011;71(7):815–25.
6. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza A. Tuberculosis en el Perú: Epidemiología, avances y desafíos para su control. Thesis. 2017;34(2):299–310.
7. Moreno Soto KJ, Montaña Rivas I, Parra Lara LG, Pacheco R, García Goez JF. Situación nutricional y mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa. *Revista Colombiana de Neumología.* 2019;31(1).
8. Dirección General de Salud de las Personas Ministerio de Salud. Documento técnico Impacto Socioeconómico de la tuberculosis en el Perú 2010. 2012;152.
9. Cardona PJ. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(1):38–46.
10. Escudero T. Claves Identificativas de la Investigación Evaluativa : análisis de la práctica. *Contextos Educativos.* 2006;9:179–99.
11. Woodman M, Haeusler IL, Grandjean L. Tuberculosis genetic epidemiology: A latin american perspective. *Genes (Basel).* 2019;10(1).
12. WHO. Global Tuberculosis Report. *Pharmacological Reports.* Genova; 2018.
13. Nakao M, Muramatsu H, Arakawa S, Sakai Y, Suzuki Y, Fujita K, et al. Immunonutritional status and pulmonary cavitation in patients with tuberculosis: A revisit with an assessment of neutrophil/lymphocyte ratio. *Respir Investig.* 2019;57(1):60–6.
14. Tuberculosis [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
15. Muñoz-Torrico M, Luna JC, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Comparison of bacteriological conversion and treatment outcomes among MDR-TB patients



with and without diabetes in Mexico: Preliminary data. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2017;23(1):27–30.

16. Claudia Chávez Amaya. Tuberculosis: falta de detección oportuna agrava la condición de pacientes | Ojo Público [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://ojo-publico.com/2581/la-pandemia-debilito-deteccion-oportuna-de-pacientes-con-tuberculosis>
17. oms. Nutrición y Salud. oms-fao [Internet]. 2009;73–99. Available from: <http://www.fao.org/3/am401s/am401s04.pdf>
18. OMS. Malnutrición [Internet]. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition#>
19. GroblerL SD. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis (Review) Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis (Review). 2016;
20. Oh J, Park HD, Kim SY, Koh WJ, Lee SY. Assessment of Vitamin Status in Patients with Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Potential Role of Vitamin A as a Risk Factor. 2019;
21. Contreras M. Nutricion y tuberculosis : “La atencion y apoyo nutricional a pacientes con tuberculosis”. “Investigar para proteger la salud.” 2014;6.
22. IIDENUT. La Nutrición en la Comunidad: Una puerta entreabierta – Nutrición Clínica para Profesionales de la Salud [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://nutricionparaprofesionales.wordpress.com/2014/02/20/la-nutricion-en-la-comunidad-una-puerta-entreabierta/>
23. Céspedes C, López L, Aguirre S, Mendoza-Ticona A. Prevalencia de la comorbilidad tuberculosis y diabetes mellitus en Paraguay. 2016;
24. Méndez J. Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria en la ciudad de Bogotá, Colombia. *Acta Medica Colombiana*. 2017;42(3):165–71.
25. Leung CC, Yew WW, Mok TYW, Lau KS, Wong CF, Chau CH, et al. Effects of diabetes mellitus on the clinical presentation and treatment response in tuberculosis. *Respirology*. 2017;22(6):1225–32.
26. Feleke BE, Feleke TE, Mekonnen D, Beyene MB. Micronutrient levels of tuberculosis patients during the intensive phase, a prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019;31(xxxx):56–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.03.001>
27. Lin SY, Chiu YW, Yang HR, Chen TC, Hsieh MH, Wang WH, et al. Association of vitamin D levels and risk of latent tuberculosis in the hemodialysis population. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(4):680–6.
28. McArdle, Andrew J. KD. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis disease in British children. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(8):4–6.

29. Lodha R, Mukherjee A, Singh V, Singh S, Friis H, Faurholt-jepsen D, et al. Effect of Micronutrient Supplementation on Treatment Outcomes in Children With Intrathoracic Tuberculosis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(7):1287–97.
30. Xiong K, Wang J, Zhang B, Xu L, Hu Y, Ma A. Vitamins A and D fail to protect against tuberculosis-drug-induced liver injury: A post hoc analysis of a previous randomized controlled trial. *Nutrition [Internet]*. 2021;86:111155. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111155>
31. Keflie TS, Samuel A, Woldegiorgis AZ, Mihret A, Abebe M, Biesalski HK. Vitamin A and zinc deficiencies among tuberculosis patients in Ethiopia. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2018;12:27–33.
32. Panda S of vitamin D and the associated host factors in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts: A cross sectional study, Tiwari A, Luthra K, Sharma SK, Singh A. Status of vitamin D and the associated host factors in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts: a cross sectional study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology [Internet]*. 2019;193:105419. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105419>
33. Keflie TS, Nölle N, Lambert C, Nohr D, Biesalski HK. Vitamin D deficiencies among tuberculosis patients in Africa: A systematic review. *Nutrition*. 2015 Oct 1;31(10):1204–12.
34. Taslim NA, Rasyid H, Atmanegara MK, Angriavan S, Amelia R. Effect of chocolate soybean drink on nutritional status, gamma interferon, vitamin D, and calcium in newly lung tuberculosis patients. *Open Access Maced J Med Sci [Internet]*. 2020 Sep 25 [cited 2022 May 13];8(T2):210–4. Available from: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5233>
35. Wang Y, Li H jie. A meta-analysis on associations between vitamin D receptor genetic variants and tuberculosis. *Microb Pathog [Internet]*. 2019 May 1 [cited 2022 Oct 4];130:59–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401019300221>
36. Acen EL, Biraro IA, Worodria W, Joloba ML, Nkeeto B, Musaazi J, et al. Impact of vitamin D status and cathelicidin antimicrobial peptide on adults with active pulmonary TB globally: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One [Internet]*. 2021 Jun 1 [cited 2022 Oct 4];16(6 June 2021). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252762>
37. Cao Y, Wang X, Liu P, Su Y, Yu H, Du J. Vitamin D and the risk of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2022 Dec 1;22(1).
38. Aibana O, Huang CC, Aboud S, Arnedo-Pena A, Becerra MC, Bellido-Blasco JB, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual participant data meta-analysis [Internet]. Vol. 16, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2019 [cited 2022 Oct 4]. Available from: <chrome-extension://dagcmkpagjhhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fjournals.plos.org%2Fplosmedicine%2Farticle%2Ffile%3Fid%3D10.1371%2Fjournal.pmed.1002907%26type%3Dprintable>
39. Jaimni V, Shasty BA, Madhyastha SP, Shetty G v., Acharya R v., Bekur R, et al. Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Pulm Med*. 2021;2021.

40. Li B, Wen F, Wang Z. Correlation between polymorphism of vitamin D receptor TaqI and susceptibility to tuberculosis: An update meta-analysis. Vol. 101, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022.
41. Mumtaz A, Haroon Taj M, Rahman N, Mehnaz G, Mahmood N. Frequency and Association of Vitamin D Deficiency in Patients with Tuberculosis at 2 and 6 weeks Interval. *P J M H S*. 2020;14(4).
42. Cai L, Hou S, Huang Y, Liu S, Huang X, Yin X, et al. The Potential Role of Vitamin D in the Development of Tuberculosis in Chinese Han Population: One Case-Control Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 25;9.
43. Cruzado J, Alva H, Tafur V, Saavedra D, Chávez A, Leiva B, et al. Vitamina E en el tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. 2019 Feb 10;19(1):11–8. Available from: <http://doi.org/10.22497/ActaMéd.OrreguianaHampiRuna.191.19101>
44. Ramirez Ramos CF SMJ et al. Tuberculosis y vitamina D: una relación intrigante [Internet]. 2019. Available from: <http://revistaendocrino.org/>
45. Villagrán Fiallos Luis Felipe. Factores asociados al desarrollo de tuberculosis en pacientes infectados con VIH [Internet]. 2021. Available from: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios>
46. Cristhian Felipe Ramírez-Ramos et al. Levels of 25 hydroxy vitamin D of serum and broncho-alveolar lavage in patients with pulmonary tuberculosis. *revista chilena de infectologia* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 22];38(1):37–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000100037>
47. Tirapegui F, Peña C. Factores de riesgo asociados a reacción adversa hepática por fármacos de primera línea contra *Mycobacterium tuberculosis* SECCIÓN TUBERCULOSIS Victorino Farga C. y Carlos Peña M. *revista chilena de enfermedades respiratoria* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 22];34(1):62–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482018000100062>
48. Keflie TS, Samuel A, Woldegiorgis AZ, Mihret A, Abebe M, Biesalski HK. Vitamin A and zinc deficiencies among tuberculosis patients in Ethiopia. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* [Internet]. 2018;12(April):27–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2018.05.002>
49. Huang SJ, Wang XH, Liu ZD, Cao WL, Han Y, Ma AG, et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: A meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:91–102.
50. Oh J, Choi R, Park HD, Lee H, Jeong BH, Park HY, et al. Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Infection* [Internet]. 2017;74(3):272–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.10.009>

## **ANEXOS**

**Listas de chequeo de los artículos seleccionados con las evaluaciones según las tablas CASPE.**

### **1. ENSAYOS CLINICOS:**

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA ENSAYOS CLINICOS	TOTAL
---------------------	---	-------

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Effect of chocolate soybean drink on nutritional status, gamma interferon, vitamin D, and calcium in newly lung tuberculosis patients	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	0	18
Association of vitamin D levels and risk of latent tuberculosis in the hemodialysis population	1	1	2	0	2	2	0	2	2	2	0	14
Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis disease in British children	2	2	2	1	1	2	1	2	2	2	1	18
Effect of micronutrient supplementation on treatment outcomes in children with intrathoracic tuberculosis: a randomized controlled trial	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	0	18
Vitamins A and D fail to protect against tuberculosis-drug-induced liver injury: A post hoc analysis of a previous randomized controlled trial	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	20
Vitamin A and zinc deficiencies among tuberculosis patients in Ethiopia	2	2	2	2	0	2	2	2	2	1	2	19
Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis	2	0	2	1	2	2	2	2	2	2	0	17
“Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis”	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	19
“Frequency and Association of Vitamin D Deficiency in Patients with Tuberculosis at 2 and 6 weeks Interval”	2	1	2	2	1	2	0	2	0	2	1	15
“The Potential Role of Vitamin D in the Development of Tuberculosis in Chinese Han Population: One Case-Control Study”	2	2	2	2	2	1	0	2	1	0	0	14

## 2. REVISIÓN SISTEMÁTICA:

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA										TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Vitamin D Deficiencies among Tuberculosis Patients in Africa: A Systematic Review	2	2	2	2	1	2	1	0	2	2	16
“A meta-analysis on associations between vitamin D receptor genetic variants and tuberculosis”	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	18
“Impact of vitamin D status and cathelicidin antimicrobial peptide on adults with active pulmonary TB globally: A systematic review and meta-analysis”	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	18
“Vitamin D and the risk of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis”	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	19
“Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis”	2	2	2	2	2	0	2	1	2	1	16
“Correlation between polymorphism of vitamin D receptor TaqI and susceptibility to tuberculosis”	2	2	0	1	2	2	2	0	1	1	13

### 3. ESTUDIO DE COHORTES:

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA ENSAYOS CLINICOS											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Micronutrient levels of tuberculosis patients during the intensive phase, a prospective cohort study	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	21

Status of vitamin D and the associated host factors in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts: A cross sectional study	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	21
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----