



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“FACTORES DE RIESGO DERIVADOS
DEL PACIENTE, DE LA ENFERMEDAD
Y DEL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO ASOCIADOS AL
ABANDONO DEL TRATAMIENTO ANTI
TUBERCULOSIS, PERÚ AÑO 2013 AL
2015”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

MIRTHA GABRIELA SOTO CABEZAS

LIMA – PERÚ

2023

ASESOR:

Mg. Cesar Loza Munarriz

Profesor asociado de la FMAH de la UPCH.

CO ASESOR:

Dr. Cesar Vladimir Munayco Escate

Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades –

Ministerio de Salud

JURADO DE TESIS

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

MG. JOSE LUIS ROJAS VILCA

VOCAL

MG. LUPE YSABEL VIDAL VALENZUELA

SECRETARIA

DEDICATORIA.

A mis 3 queridos hijos Martín, David y Pablo
por ser mi fortalece y la fuente de perseverancia
par ser cada día mejor persona y profesional

A mi esposo Javier,
por su apoyo y amor incondicional

A mis padres
Por siempre estar presentes,
y por su constante apoyo

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por ser la fuente de toda sabiduría.

Al equipo de la Dirección de Vigilancia en salud Pública, del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, por el apoyo y las facilidades para el desarrollo de este estudio.

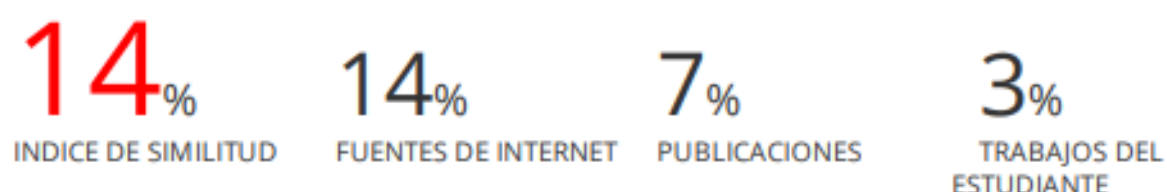
A mis asesores Dr César Loza y César Munayco, por su apoyo y orientación en el desarrollo del trabajo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

FACTORES DE RIESGO DERIVADOS DEL PACIENTE, DE LA ENFERMEDAD Y DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ASOCIADOS AL ABANDONO DEL TRATAMIENTO ANTI TUBERCULOSIS, PERÚ AÑO 2013 AL 2015

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	myslide.es Fuente de Internet	1%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	repositorio.unp.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	1library.co Fuente de Internet	1%
5	iris.paho.org Fuente de Internet	1%
6	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%

revistabiomedica.org

Tabla de Contenidos

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	8
III.	MATERIALES Y METODOS	9
IV.	RESULTADOS	14
V.	DISCUSIÓN	32
VI.	CONCLUSIONES	37
VII.	RECOMENDACIONES	37
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
IX.	ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo del paciente, de la enfermedad y el tratamiento, asociados al abandono al tratamiento para TB en la población peruana

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, usando la información del sistema de vigilancia epidemiológica del Perú entre los años 2013 y 2015. Se utilizaron curvas Kaplan-Meier para evaluar patrones del riesgo de abandono. Se utilizó el modelo de Cox de efectos mixtos para el análisis multivariado.

Resultados: Se incluyeron 28 521 registros de pacientes mayores de 15 años. la proporción acumulada de abandono al tratamiento de TB sensible fue 10.5% y de 42.5% para TB resistente. El riesgo de abandono fue mayor cerca al cambio de fase del tratamiento y se observó una variabilidad del riesgo según departamento. Independientemente del perfil de resistencia, el abandono previo (HR: 4,91 [4.37 – 5.51] TB sensible y HR 2.09 [1.69-2.58] TB resistente) y el consumo de drogas (HR: 3.27 [2.89-369] TB sensible y HR: 2.16 [1.71-2.75] TB resistente) fueron los dos factores de mayor riesgo para abandono. Para TB sensible un factor adicional fue la comorbilidad con VIH en el género masculino (HR: 3.24 [2.27, 4.61]) y para TB MDR el género masculino (HR: 1.49 [1.20, 1.85]).

Conclusiones: El riesgo de abandono fue mayor en el momento cercano al cambio de fase del tratamiento. El abandono previo, el consumo de drogas, la infección por el VIH se asoció a mayor probabilidad de abandono en pacientes TBC sensible y resistente

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis, factor de riesgo, Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento

ABSTRACT

Objective: To determine the patient, disease and treatment risk factors associated with TB treatment Interruption in the Peruvian population.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted using information from the Peruvian epidemiological surveillance system between 2013 and 2015. Kaplan-Meier curves were used to evaluate dropout risk patterns. The Cox mixed-effects model was used for multivariate analysis.

Results: 28 521 records of patients older than 15 years were included. The cumulative proportion of treatment dropout for sensitive TB was 10.5% and 42.5% for resistant TB. The risk of treatment Interruption was higher near the change of treatment phase and there was variability of risk by department. Regardless of the resistance profile, previous treatment Interruption (HR: 4.91 [4.37 – 5.51] sensitive TB and HR 2.09 [1.69-2.58] resistant TB) and drug use (HR: 3.27 [2.89-369] sensitive TB and HR: 2.16 [1.71-2.75]) were the two highest risk factors for treatment Interruption. For sensitive TB an additional factor was HIV comorbidity in male gender (HR: 3.24 [2.27, 4.61]) and for MDR TB male gender (HR: 1.49 [1.20, 1.85]).

Conclusions: the risk treatment interruption was higher at the time close to the change of treatment phase, patients with previous treatment interruption, drug use, HIV infection were associated with a higher probability of d treatment interruption in sensitive and resistant TB patients.

KEYWORDS: tuberculosis, risk factors, treatment failure. Treatment Outcome

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es un problema de salud global, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 10 millones de personas enfermaron a causa de la TB y 1.2 millones murieron a causa de esta enfermedad en el año 2019 (1). En el Perú la TB es una prioridad de salud nacional que, afecta a un promedio de 27 mil nuevas personas cada año (2).

Uno de los retos actuales en el control de la tuberculosis es el éxito del tratamiento, sin embargo este se ha visto afectado por el abandono al tratamiento, que además es una carga adicional en el control de la tuberculosis, dado que contribuye con la persistencia de la enfermedad en la comunidad (3) El porcentaje de abandono reportado en el Perú entre los años 2013 y 2018 a nivel nacional en los casos de TB sensible ha estado por encima del 6%, llegando a 8.7% en el año 2016; para los casos de TB MDR se han reportado cifras por encima del 30%, llegando a 36% para el año 2015, Anualmente abandonan alrededor de 1100 pacientes con TB sensible y alrededor de 900 casos de TB resistente (4,5).

Se conoce que tratamientos prolongados como el de la TB, pueden generar problemas en la adherencia al mismo (6), en nuestro país se han evaluado factores sociodemográficos como el sexo, la edad, la adicción a drogas ilegales, la pobreza, así como factores relacionados con los servicios de salud (3,7,8). Sin embargo, hay algunos vacíos de información sobre los tiempos en que se producen los abandonos y como se relacionan con factores de riesgo identificados.

I.1 Planeamiento del Problema

El abandono del tratamiento anti-TB puede ocasionar complicaciones de la enfermedad e incluso la muerte del paciente, además de contribuir a la persistencia de la enfermedad en la comunidad, puesto que estos pacientes siguen poniendo en riesgo de infección y enfermedad a otras personas, por otro lado también pueden contribuir con el incremento de cepas resistentes al tratamiento anti- TB (3)

Los estudios que se han realizado en el Perú (3,7–9) respecto a los factores de riesgo relacionados con el abandono anti-TB se han realizado en muestras pequeñas o en lugares específicos, además estos se han enfocado principalmente en el conocimiento de algunos factores relacionados con los percibidos por el paciente, en estos estudios no se exploraron otras variables relacionadas con las características de la enfermedad y el tratamiento, además casi todos los estudios solo han incluido a pacientes con TB sensible, ningún estudio ha incluido a pacientes con TB sensible y TB resistente.

En este sentido con la finalidad de determinar los factores o conjunto de factores que condicionan el abandono del tratamiento anti-TB tanto en población sensible y resistente, se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo, derivados del paciente, de las características de la enfermedad y del tratamiento farmacológico, asociados al abandono al tratamiento anti-TB?

I.2 Marco Teórico

La OMS define a la adherencia terapéutica como la correspondencia entre el comportamiento de una persona con las recomendaciones del personal de salud. En este contexto, las palabras no adherencia, abandono del tratamiento, irregularidad o fallas en el tratamiento, se han usado como sinónimos de incumplimiento del tratamiento (6).

A lo largo del tiempo se han estudiado diversos factores asociados con el incumplimiento del tratamiento, no adherencia o abandono al tratamiento antituberculosis, La OMS (6) agrupa la evidencia de estos factores en 5 dimensiones que incluyen: 1) *Factores socioeconómicos y estructurales* (como la pobreza y el desempleo, además de aquellos relacionados con la falta de apoyo social, aspectos culturales, entre otros), 2) *Factores relacionados con el paciente*, (incluyen la edad y el sexo, además del nivel educativo y aquellos relacionados con actitudes, percepciones y conocimiento respecto a la enfermedad y el tratamiento, así como el temor al rechazo), 3) *Factores relacionados con la enfermedad* (Incluyen los relacionados con los síntomas, la progresión y la gravedad de la enfermedad, entre otros), 4) *Factores relacionados con el tratamiento* (cantidad de medicamentos, duración del tratamiento, y los efectos adversos) y; 5) *Factores relacionados con los servicios de salud* (organización de los servicios de salud, la infraestructura y la disponibilidad de insumos para el diagnóstico y tratamiento, la relación médico paciente, el desempeño del personal en la prevención y control de la enfermedad)

Se han encontrado varios estudios que en los últimos 10 años han evaluado el problema del abandono y sus factores asociados que detallamos a continuación

En una reciente revisión sistemática del año 2021 sobre resultados y predictoras del tratamiento de Tuberculosis en países africanos (10) se identificaron que la coinfección por el VIH y el retratamiento se asociaron significativamente con un mayor riesgo de tratamiento anti tuberculosis fallido (RR de 1.53 [1.36–1.71] y 1.48 [1.14–1.94] respectivamente) en estos países se presentaba una tasa de éxito del tratamiento menor a 79% y la muerte y al incumplimiento del tratamiento previo fueron las causas más frecuentes de fallas en el tratamiento.

Ortega y col en su publicación del 2019 sobre un estudio en Ecuador (11), cuyo objetivo fue determinar la incidencia de pérdida en el seguimiento (PEES) en pacientes tratados por TB resistente, un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes tratados en 2014 y 2015. Los factores de riesgo asociados a PEES fueron: antecedente previo de PEES (HR: 2.96 [1.53-5.73]); adicción al alcohol o drogas (HR: 2.82 [1.10-7.23], y tener diagnóstico por la prueba Xpert ® (HR: 1.53 [1.0-2.35]). Del total de PEES, 43% ocurrió después de nueve meses de tratamiento. Concluyendo que los tres factores identificados refuerzan la implementación de sistemas cortados y centrados en el paciente.

En Perú, Rivera y Col en su estudio publicado en el año 2019 (3), buscaron identificar los factores de riesgo asociados al abandono de la terapia en pacientes con TB MDR, realizaron un estudio caso y control en pacientes que recibieron

tratamiento entre 2010 y 2012. Identificaron como factores de riesgo al abandono el desconocimiento de la enfermedad (OR:23.10 [3.6-36.79]) no creer en la curación (OR:117.34 [13.57-124.6]); no tener apoyo social (OR:19.16 [1.32-27.77]); considerando inadecuado el horario de atención (OR:78.13 [4.84-125.97]), y no recibir informes de laboratorio (OR:46.13[2.85-74.77]), concluyendo que es importante detectar de manera temprana condiciones que puedan representar factores de riesgo para implementar intervenciones efectivas y rápidas.

En otro estudio realizado en India, en el año 2018 (12), realizaron el seguimiento a una cohorte de pacientes durante un año se identificaron que ser mayor de 50 años de edad (OR 2,9, IC 95% 1,4-6,5), tener antecedentes de TB previa (OR : 3.9 [2.2-7.1]), recibir evaluación en un centro de alto volumen de pacientes (OR: 3.2, [1.7 - 6.3]) y ausencia de información de contacto del paciente legible (OR 4.5[1.3-15]). Fueron factores relacionadas con la pérdida del seguimiento de estos pacientes

Masini y Col (13) en su estudio realizado en el año 2016 en Kenia, utilizando el sistema nacional de registro de datos electrónico basado en casos y modelo de riesgos proporcionales de Cox, identificaron que el riesgo de interrupción o abandono al tratamiento fue mayor durante la fase intensiva del tratamiento. Además, identificaron que haber perdido previamente el seguimiento fue el mayor factor de riesgo independiente para la interrupción del tratamiento (HR: 4.79[3.99-5.75]), seguido de ser VIH positivo sin terapia antirretroviral (HR: 1.96[1.70- 2.26]) y recaída de TB (HR: 1.70 [1.44- 2.00]). Concluyendo que las intervenciones deben centrarse en pacientes durante la fase intensiva y los pacientes que previamente se

han perdido durante el seguimiento, sin embargo, este estudio no menciona que tan frecuentes son estos factores en la población o cuanto del problema se podría abordar al intervenir las exposiciones identificadas como factores de riesgo.

Herrero y col (14), en el año 2015 en su estudio transversal en el Área Metropolitana de Buenos Aires, en Argentina, un estudio caso control encontraron mayor riesgo de no adherencia al tratamiento en pacientes del sexo masculino (OR: 2.8 [1.2 - 6.7]), pacientes que acudieron a controles médicos en hospitales (OR: 3.4 [1.1 - 10.0]) y aquellos que tuvieron dificultades con los costos de transporte (OR: 2.5 [1.1 - 5.9]). Concluyendo que el riesgo de incumplimiento aumenta como resultado de las barreras económicas para acceder a los servicios de salud.

Otro estudio publicado el 2013 realizado en Sub África (15) donde evaluaron factores asociados a TB resistente, encontraron que el consumo de alcohol incrementó el riesgo de abandono en 2.1 [1.1-4.0], el consumo reciente de drogas (HR=2.0 [1.0-3.6]) y el origen étnico (HR=2.3 [1.1-5.0]) se asociaron con un mayor riesgo de incumplimiento ($P < 0.05$). Los incumplimientos ocurrieron a lo largo de los primeros 18 meses del curso de tratamiento de dos años.

En nuestro país el estudio publicado en el año 2012 por Culqui y col (7) , encontró que el antecedente de abandono previo (OR = 7.95 [4.76-13.27]) y el consumo de drogas recreativas (OR = 3.74 [1.25-11.14]) fueron factores importantes para el abandono del tratamiento. Además, el riesgo era mayor si se evaluaba el antecedente de abandono previo y pobreza. (OR aumento a 11.24 [4.00-31.62]).

I.3 Justificación del problema

La Tuberculosis es una prioridad nacional en el país. El abandono del tratamiento anti-TB ha crecido en los últimos años y viene afectando las medidas de prevención y control para tuberculosis implementadas en el país.

La identificación de los factores de riesgo relacionados al abandono del tratamiento antituberculosis y el momento del tratamiento de mayor riesgo para el abandono, puede contribuir a identificar estrategias que mejoren el abordaje de este evento, que es multicausal dado que no solo tiene un componente relacionado al paciente y su entorno, si no también factores propios del diagnóstico y tratamiento, así como los relacionados a los servicios de salud.

Los resultados de este estudio contribuirán a identificar grupos de riesgo para el diseño de estrategias diferenciadas para los grupos vulnerables, abordando de manera específica los factores más prevalentes causantes del abandono al tratamiento anti-TB en nuestro país.

II. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar los factores de riesgo, del paciente, de la enfermedad y del tratamiento, asociados al abandono al tratamiento para TB en población peruana.

Objetivos específicos:

- Determinar los factores relacionados al paciente (edad, género, departamento de procedencia, comorbilidad con VIH/SIDA, diabetes o cáncer, el consumo de drogas o ser persona privada de libertad) asociados al abandono del tratamiento anti-TB
- Determinar los factores relacionados a la enfermedad y al tratamiento (la localización de la enfermedad, condición de ingreso, patrón de resistencia, tipo de tratamiento, tiempo de tratamiento) asociados al abandono del tratamiento anti-TB
- Describir el momento de mayor riesgo para el abandono durante el tratamiento para los esquemas de TB sensible y TB resistente
- Comparar los factores de riesgo para el abandono en pacientes con TB resistente y TB sensible.
- Estimar el riesgo atribuible poblacionales de los factores identificados

III. MATERIALES Y METODOS

III.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, usando la información notificada al sistema de vigilancia epidemiológica del Perú entre los años 2013 y 2015.

III.2 Población y muestra de estudio

La población del estudio incluyó a pacientes diagnosticados con tuberculosis a nivel nacional. No se tomó muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Se incluyeron a pacientes hombres y mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de tuberculosis, que fueron notificados al sistema de vigilancia de tuberculosis entre los años 2013 y 2015 y que, para diciembre del 2018, tenían una condición de egreso del tratamiento.
- Se excluyeron a todos los pacientes que no tenían registro de fecha de egreso o de fecha de inicio de tratamiento.
- Se excluyeron a pacientes con esquema de TB resistente que no registraron sensibilidad.
- Se excluyeron los casos monoresistente y poliresistente, porque registraban varios tiempos de tratamiento.
- Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento por RAFA.
- Se excluyeron los registros de pacientes que tengan más de 5 variables con datos en blanco.

III.3 Variables

Las variables independientes que se usaron en el análisis fueron las siguientes: edad, sexo, localización de la enfermedad (órgano afectado), condición de ingreso, número de abandonos previos, condición de egreso, esquema de tratamiento, tiempo en tratamiento, patrón de resistencia (TB sensible, TB MDR y TB XDR), comorbilidades (VIH/SIDA, diabetes y cáncer), consumo de drogas, persona privada de libertad (PPL), están fueron extraídas de la base de datos de la vigilancia de tuberculosis. Las definiciones operaciones de las variables del estudio se describen en el anexo 1.

La variable dependiente fue el abandono del tratamiento anti-TB, se definió de acuerdo con lo que señala la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por TB (16), como la discontinuación del tratamiento por 30 días consecutivos o más.

El tiempo del evento, se definió como la diferencia entre la fecha de ingreso a tratamiento y la fecha de ocurrencia del evento o censura, se definió un tiempo máximo de 180 días para pacientes TB sensible y de 540 días para TB resistente. Estos periodos máximos fueron seleccionados, teniendo en cuenta los dispuesto en la norma técnica como tiempo de los esquemas de tratamiento, así como el mayor porcentaje de datos que teníamos según tipo de tratamiento en la base del estudio, todos los casos que a este tiempo no presentaron en el evento fueron considerados como censuras administrativas para el análisis de sobrevida

III.4 Procedimientos y técnicas

El sistema de vigilancia epidemiológica de la tuberculosis implementado en el país desde el año 2013, utiliza para la notificación de los casos una ficha epidemiológica, que es completada en el establecimiento de salud que diagnostica y brinda el tratamiento al paciente, esta ficha posteriormente es digitada en el aplicativo informático en web provisto por el CDC Perú. Las fuentes de información de la ficha epidemiológica son: historia clínica del paciente, libro de registro de seguimiento de pacientes que reciben medicamentos de primera línea y segunda línea y la tarjeta de control de tratamiento con medicamentos de primera línea y segunda línea estos formatos son completados por el responsable del seguimiento del paciente.

Los esquemas de tratamiento antituberculosis se establecen de acuerdo con el perfil de sensibilidad a isoniacida y rifampicina por PS rápida, en este sentido se tienen diferentes esquemas de tratamiento divididos en 2 grupos: esquemas para TB sensible y esquemas para TB resistente. Los esquemas de TB sensible son de 3 tipos: esquemas TB sensible para casos sin coinfección VIH/SIDA que tienen una duración de 6 meses, esquemas para pacientes con infección por VIH/SIDA que tienen una duración de 9 meses y los esquemas para TB extrapulmonar con compromiso del SNC, miliar u osteoarticular que tienen una duración de 12 meses. Los esquemas de TB resistente, son de 3 tipos, esquemas estandarizados, empíricos e individualizados; para los casos de TB MDR o TB XDR la duración del tratamiento no debe ser menores de 18 meses (16).

III.5 Consideraciones éticas

El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Cayetano Heredia. Se contó con la autorización del CDC-Perú para el uso de los datos y las bases de datos fueron manejadas sin registros nominales.

III.6 Plan de análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo para caracterizar a los sujetos de estudio. Se las características de la población que fue excluida del estudio para ver similitudes o diferencias con el grupo estudiado, los resultados se muestran en anexo 3 y 4

Para el análisis de sobrevida, bivariado y multivariado se realizó un análisis estratificado por patrón de resistencia (TB sensible y TB resistente). Dado que cada grupo era una cohorte con diferentes tiempos de seguimiento.

Para el análisis de sobrevida se utilizó el método de Kaplan & Meier, donde la variable respuesta fue el tiempo del evento. El evento del modelo fue el abandono, y la censura fueron las otras condiciones de egreso (curación, fallecido, fracaso o transferencia sin confirmar). Se identificaron dos tipos de censuras: las censuras debido a muerte, fracaso al tratamiento o transferencia sin confirmar que, se presentaron en cualquier momento del seguimiento y la censura al finalizar el seguimiento (todos los casos que cumplieron el tiempo de tratamiento en el periodo de seguimiento). Se evaluó el riesgo de abandono para cada variable del estudio y para evaluar la diferencia significativa se usó el test No-Paramétrico Log-Rank.

Para el análisis multivariado en TB sensible se utilizó un modelo de regresión de Cox de efectos mixtos, en el sentido de que incorporaron efectos fijos y efectos aleatorios (variables departamento y grupos de edad) (17) además de ajustar la variable VIH por sexo. Para TB resistente se realizó un análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales. Para ingresar las variables al modelo multivariado, se tuvo en cuenta su rol en el modelo teórico (anexo 2), además de tener un valor de $p < 0.10$ en el análisis bivariado. Se presentan los resultados del modelo informado los Hazard Ratio (HR) y el intervalo de confianza del 95%, junto con los valores p de la prueba de Wald. Para visualizar el componente de efectos aleatorios para TB sensible, se presenta un mapa de Perú con la magnitud del coeficiente. Se verificó los supuestos del modelo utilizando el método de residuos de Schoenfeld para evaluar riesgos proporcionales y el método de residuos de Martingala para evaluar la no linealidad y desviación residual.

Calculamos el riesgo atribuible poblacional para los factores de riesgo identificados con la fórmula de Levin, utilizando los HR del del presente estudio y la prevalencia de los factores en la población de estudio descrita en la tabla 1.

Para el análisis de los datos se usó el software libre R, para la limpieza y construcción de las variables se utilizó el paquete Tydiverse, para generar las tablas el paquete compareGroups y para el análisis de sobrevida y regresión Cox los paquetes survminer, survival y coxme.

IV. RESULTADOS

IV.1 Características generales de los participantes del estudio

Se incluyeron en el análisis 28 521 registros de pacientes mayores de 15 años que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, de los cuales 27107 fueron casos que recibieron esquemas para TB sensible y 1414 para TB MDR o TB XDR.

La edad promedio de los pacientes fue de 39 ± 19 años, siendo el grupo de edad predominante el de 15 a 34 años (53.2%), el 64.6% de los casos fueron varones. La TB pulmonar o pleural fue la más frecuente (92.8%), se reportaron 6.6% (1884) casos de TB extrapulmonar y 0.6% (167) casos con TB Miliar o sistémica. Según el perfil de resistencia 95.2% fueron TB sensible, 4.6% TB MDR y 0.3% TB XDR. El 87.4% de los casos eran nuevos, en los casos de TB sensible este porcentaje fue mayor (89%) y en los casos de TB resistente fue de 55.6%. (*Tabla 1*).

El abandono previo reportó en 3.6% de los casos y, esto llegó al 15% en los casos de TB resistente. La proporción de abandono fue de 9.9% para los casos de TB sensible y de 35.5% para casos de TB resistente. La proporción de casos con algunas de las comorbilidad o factores estudiados fue de 20.7% (19.7% para TB sensible y 39,8% para TB resistente). La frecuencia de VIH fue de 4.2% (1192), de diabetes 4.8% (11374) y de cáncer 0.6% (159). 6.9% de los casos eran PPL. Así también 4.7% (1333) reportaron consumir drogas o sustancias ilícitas, esta variable llegó al 12.2% en casos de TB resistente (*Tabla 1*)

Tabla 1. Características generales de los casos con tuberculosis. Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015

	Total		Sensible		Resistente	
	N=28521	%	N=27107	%	N=1414	%
Edad	39.2±18.8		39.4±18.9		35.1±15.4	
Grupos de edad						
15 a 34 años	15178	53.2	14318	52.8	860	60.8
35 a 59 años	8613	30.2	8177	30.2	436	30.8
60 a más años	4730	16.6	4612	17	118	8.3
Sexo						
Masculino	18431	64.6	17461	64.4	970	68.6
Femenino	10090	35.4	9646	35.6	444	31.4
Grupo de departamento por TIA-TB						
Muy Alto riesgo	20384	71.5	19161	70.7	1223	86.5
Alto riesgo	3614	12.7	3518	13	96	6.8
Mediano riesgo	3988	14	3910	14.4	78	5.5
Bajo riesgo	535	1.9	518	1.9	17	1.2
Localización						
Pulmonar y/o pleural	26470	92.8	25070	92.5	1400	99
Extrapulmonar	1884	6.6	1871	6.9	13	0.9
Miliar o sistémica	167	0.6	166	0.6	1	0.1
Condición de Ingreso						
Nuevo	24925	87.4	24138	89	787	55.7
Recaída	2420	8.5	2153	7.9	267	18.9
Abandono recuperado	1032	3.6	816	3	216	15.3
Fracaso	144	0.5			144	10
Perfil de resistencia						
Sensible	27107	95	27107	100		
MDR	1334	4.7			1334	94.3
XDR	80	0.3			80	5.7

TIA-TB (tasa de incidencia de TB, casos por 100 mil hab.)

Muy Alto riesgo (TIA-TB > 74); Alto riesgo (TIA-TB entre 50 y 74); Mediano riesgo (TIA-TB entre 25 y 49); Bajo riesgo (TIA-TB <25).

Tabla 1. Características generales de los casos con tuberculosis. Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015

(... continuación)

	Total		Sensible		Resistente	
	N=28521	%	N=27107	%	N=1414	%
Tipo de tratamiento						
Esquema TB sensible 6 meses	25579	89.6	25579	94.3		
Esquema TB sensible 9 meses	927	3.2	927	3.4		
Esquema TB sensible 12 meses	620	2.2	620	2.3		
Esquema TB resistente 18 meses	1334	4.7			1334	94.3
Esquema TB resistente 24 meses	80	0.3			80	5.7
Condición de egreso al tratamiento						
Curación	21616	75.8	21131	78	485	34.3
Fallecido	2396	8.4	2202	8.1	194	13.7
Perdidas administrativas*	1330	4.7	1097	4.1	233	16.5
Abandono	3179	11.1	2677	9.9	502	35.5
Comorbilidad con VIH						
Si	1191	4.2	1082	4	109	7.7
No	27330	95.8	26025	96	1305	92.3
Comorbilidad con diabetes						
Si	1374	4.8	1249	4.6	125	8.8
No	27147	95.2	25858	95.4	1289	91.2
Comorbilidad con cáncer						
Si	159	0.6	147	0.5	12	0.8
No	28362	99.4	26960	99.5	1402	99.2
Consumo de drogas						
Si	1333	4.7	1164	4.3	169	12
No	27188	95.3	25943	95.7	1245	88
Persona Privada de Libertad (PPL)						
Si	1959	6.9	1850	6.8	109	7.7
No	26562	93.1	25257	93.2	1305	92.3
Con comorbilidades y factores						
Si	5898	20.7	5335	19.7	563	39.8
No	22623	79.3	21772	80.3	851	60.2

*Incluye transferencias sin confirmar

IV.2 *Análisis Bivariado*

En los pacientes que recibieron esquemas de TB Sensible, el tiempo promedio de seguimiento en el grupo que abandono fue 84.2 ± 47.5 días, versus 164.6 ± 41.2 días en el grupo que no abandono. Hubo diferencias significativas entre los casos que abandonaron el tratamiento Anti-TB y los que no abandonaron: la edad promedio fue menor (35.5 ± 16.2 versus 39.8 ± 19.1 años), el porcentaje de varones fue mayor (75 versus 63.3%). La proporción de casos que reportaron abandonos previos fue casi 10 veces más (15% versus 1.7%). Se observó mayor proporción de comorbilidad VIH (8.5% versus 3.5%) y consumo de drogas (14.9% versus 3.1%) (*Tabla 2*).

En los pacientes que recibieron Esquema de TB resistente, el tiempo promedio de seguimiento en días en el grupo que abandono fue 166.8 ± 123.5 versus 381.2 ± 209.4 en el grupo que no abandono. La edad promedio en el grupo que abandono fue 33.7 ± 13.9 años y 36.0 ± 16.1 años en el grupo que no abandono. En el grupo que abandono se encontraron en mayor frecuencia las siguientes variables: el porcentaje de varones (77% versus 64%), la proporción de casos que reportaron abandonos previos (26.3% versus 9.5%), la proporción de consumo de drogas fue 3 veces más (21.3% versus 6.3%). Además, se observó que la proporción de comorbilidad VIH fue similar tanto para ambos grupos (*Tabla 2*).

Tabla 2. Características de los casos con tuberculosis por evento y según perfil de resistencia (sensible y resistente). Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015

	Sensible				valor P	Resistente				valor p
	No Abandono		Abandono			No Abandono		Abandono		
	N=24430	%	N=2677	%		N=502	%	N=912	%	
Tiempo hasta el evento (días)*	164.6±41.2		84.2±47.5		<0.001	381.2± 209.4		166.8±123.5		0.001
Edad*	39.8±19.1		35.5±16.2		<0.001	36.0±16.1		33.7±13.9		0.005
Grupos de edad										
15 a 34 años	12697	52.0	1621	60.6		529	58.0	331	65.9	
35 a 59 años	7367	30.2	810	30.3	<0.001	293	32.1	143	28.5	
60 a más años	4366	17.9	246	9.2		90	9.9	28	5.6	0.003
Sexo										
Masculino	15453	63.3	2008	75.0	<0.001	584	64.0	386	76.9	0.001
Femenino	8977	36.7	669	25.0		328	36.0	116	23.1	
Departamento										
Lima	12252	50.2	1584	59.2	<0.001	709	77.7	373	74.3	0.163
Otros departamentos	12178	49.8	1093	40.8		203	22.3	129	25.7	
Grupo de departamento por TIA										
Muy Alto riesgo	17000	69.6	2161	80.7	<0.001	792	86.8	431	85.9	
Alto riesgo	3303	13.5	215	8.0		64	7.0	32	6.4	
Mediano riesgo	3631	14.9	279	10.4		46	5.0	32	6.4	
Bajo riesgo	496	2.0	22	0.8		10	1.1	7	1.4	
Localización										
Pulmonar y/o pleural	22576	92.4	2494	93.2	0.095	903	99.0	497	99	0.511
Extrapulmonar	1709	7.0	162	6.1		9	1.0	4	0.8	
Miliar o sistémica	145	0.6	21	0.8		0	0.0	1	0.2	
Tipo de tratamiento										
Sensible 6 meses	23182	94.8	2397	89.5						
Sensible 9 meses	717	2.9	210	7.8						
Sensible 12 meses	548	2.2	72	2.7	<0.001					
MDR 18 meses						852	93.4	482	96.0	0.057
XDR 24 meses						60	6.6	20	4.0	
Abandono previo										
Ninguno	24022	98.3	2275	85.0	<0.001	825	90.5	370	73.7	<0.001
De 1 a mas	408	1.7	402	15.0		87	9.5	132	26.3	

Tabla 2. Características de los casos con tuberculosis por evento y según perfil de resistencia (sensible y resistente). Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015

(... continuación)

	Sensible				valor p	Resistente				valor p
	No Abandono N=24430	%	Abandono N=2677	%		No Abandono N=502	%	Abandono N=912	%	
Comorbilidad con VIH										
Si	854	3.5	228	8.5		71	7.8	38	7.6	
No	23576	96.5	2449	91.5	<0.001	841	92.2	464	92.4	0.967
Comorbilidad con diabetes										
Si	1174	4.8	75	2.8		96	10.5	29	5.8	
No	23256	95.2	2602	97.2	<0.001	816	89.5	473	94.2	0.004
Comorbilidad con cáncer										
Si	129	0.5	18	0.7		10	1.1	2	0.4	
No	24301	99.5	2659	99.3	0.408	902	98.9	500	99.6	0.232
Consumo de drogas										
Si	764	3.1	400	14.9		62	6.8	107	21.3	
No	23666	96.9	2277	85.1	<0.001	850	93.2	395	78.7	<0.001
Persona privada de libertad										
Si	1719	7.0	131	4.9		65	7.1	44	8.8	
No	22711	93.0	2546	95.1	<0.001	847	92.9	458	91.2	0.317
Con todos los factores										
Si	4354	17.8	981	36.6		310	34	253	50.4	
No	20076	82.2	1696	63.4	<0.001	602	66	249	49.6	<0.001

* promedio y desviación estándar

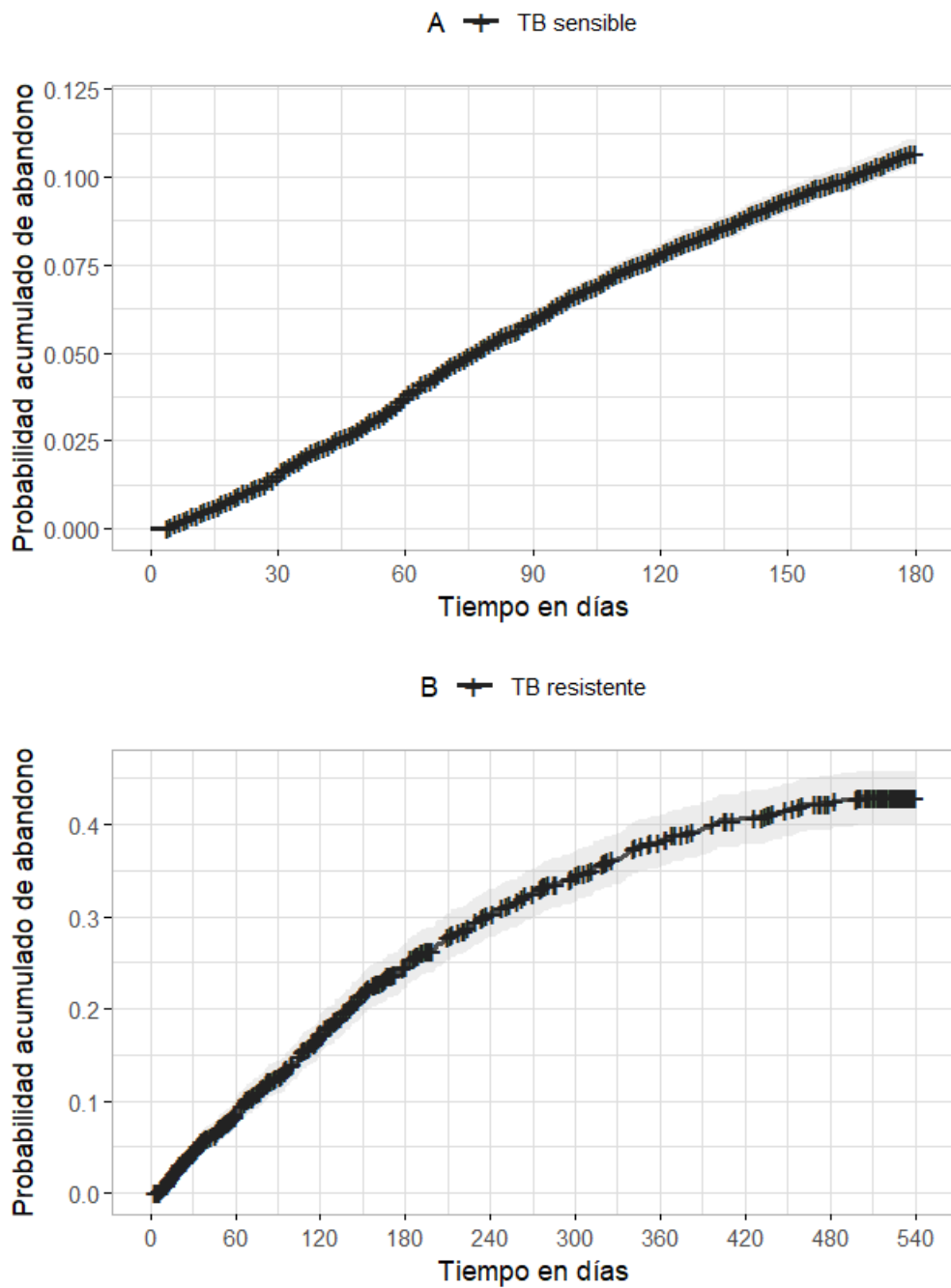
TIA-TB (tasa de incidencia de TB, casos por 100 mil hab.)

Muy Alto riesgo (TIA-TB > 74); Alto riesgo (TIA-TB entre 50 y 74); Mediano riesgo (TIA-TB entre 25 y 49); Bajo riesgo (TIA-TB <25).

IV.3 Análisis de sobrevida mediante las curvas de Kaplan- Meier para determinar el riesgo de abandono del tratamiento de tuberculosis.

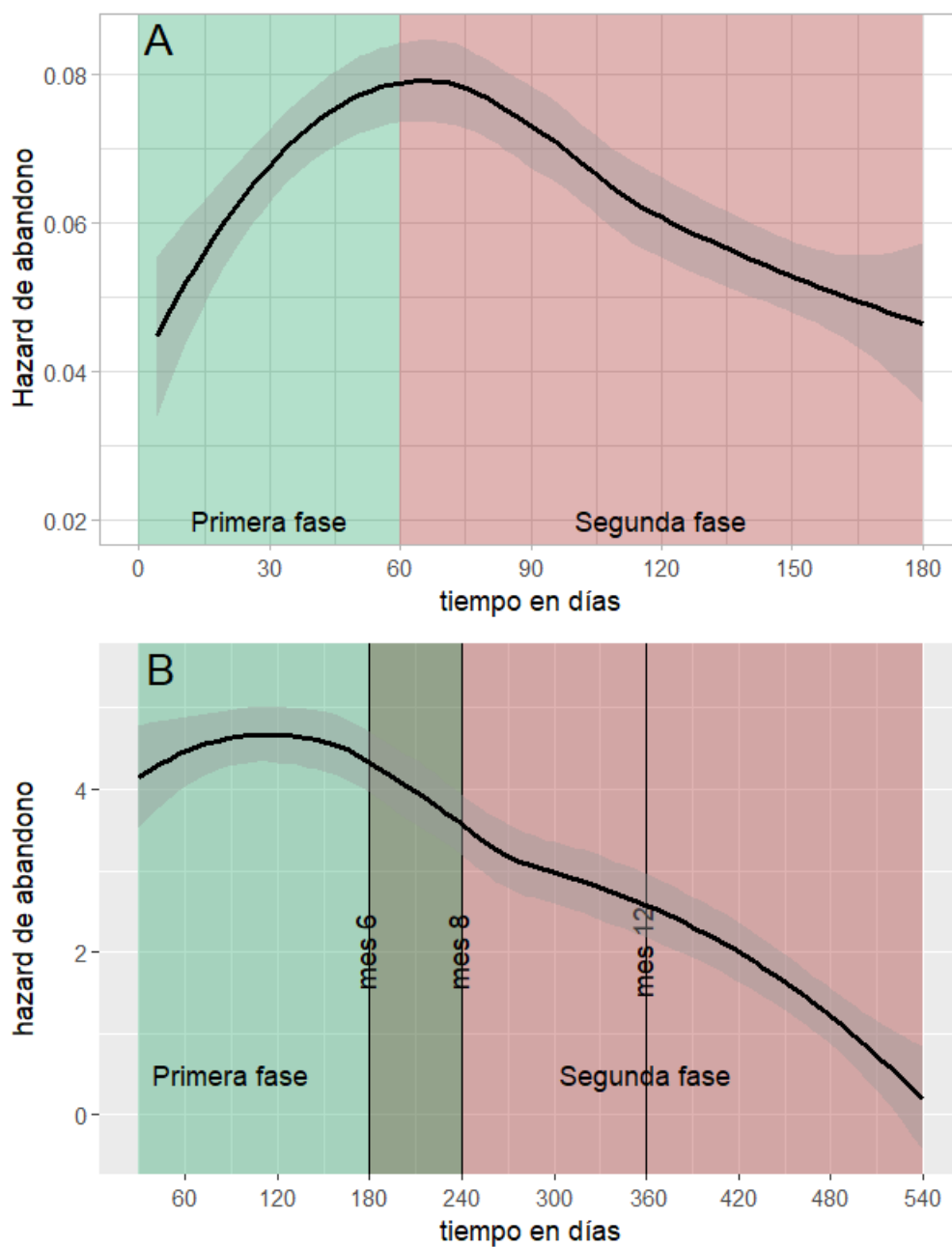
La **figura 1A**, se muestra la probabilidad acumulada de abandonado del tratamiento de tuberculosis sensible y la **figura 1B** del tratamiento de la tuberculosis resistente de acuerdo al mes de tratamiento, en ambas figuras se observa que a mayor tiempo en tratamiento mayor probabilidad acumulada de abandono, para el grupo de TB sensible la proporción acumulada de abandono al mes 6 fue 10.5% (95%IC: 10.1% - 10.9%) y para el grupo de TB resistente la proporción acumulada de no abandono al mes 18 fue 42.5% (95%IC: 39.6% - 45.4%).

En la **figura 2A** se muestra el riesgo de abandono por cada mes de tratamiento para TB sensible y podemos observar que en el momento cercano al cambio de fase (al final del segundo y a inicio del tercer mes de tratamiento) se reporta la mayor proporción de riesgo para abandono. Para los casos con TB Resistente (Figura 2B) el seguimiento de la cohorte fue de 18 meses, y en este tiempo el mayor porcentaje de abandonos se dio entre el cuarto y sexto mes de tratamiento.



* Tiempo de seguimiento en casos de TB sensible fue 180 días (6 meses) y en pacientes con esquema de TB resistente para TB MDR y TB XDR fue 540 días (18 meses)

Figura 1. Riesgo acumulado de abandono al tratamiento tuberculosis en pacientes que recibieron esquemas de tratamiento para TB sensible (A) y esquemas de tratamiento para TB resistente (B). Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015



* Tiempo de seguimiento en casos de TB sensible fue 180 días (6 meses) y en pacientes con esquema de TB resistente para TB MDR y TB XDR fue 540 días (18 meses)

Figura 2. Riesgo por mes de abandono al tratamiento tuberculosis en pacientes que recibieron esquemas de tratamiento para TB sensible (A) y esquemas de tratamiento para TB resistente (B). Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015

Para pacientes que recibieron TB sensible, la probabilidad acumulada de abandono por cada variable del estudio se muestra en la *figura 3*. Se observa mayor probabilidad de abandono en el grupo de varones que en las mujeres ($p < 0.0001$), por grupo de edad la probabilidad fue similar para los grupos de 15 a 35 años y 35 a 60, pero mayor que el grupo de $>$ de 60 años ($p < 0.0001$), para las variables consumo de drogas, comorbilidad VIH y abandonos previos, la probabilidad de abandono fue mayor en el grupo que presentó estas condiciones versus los que no presentan ($p < 0.0001$), para las variables comorbilidad diabetes y PPL la probabilidad de abandono fue menor en el grupo que presento estas condiciones versus los que no presentaron ($p < 0.001$).

Para los pacientes que recibieron tratamiento para TB resistente, se observó diferencias significativas (prueba Long Rank $p < 0.001$) en las variables sexo (mayor probabilidad en varones que en mujeres), consumo de drogas, y abandonos previos. Para las variables comorbilidad VIH y ser PPL, también se observó mayor probabilidad de abandono en el grupo que reportaron tener estas condiciones ($p = 0.021$ y $p = 0.044$, respectivamente). Por departamento de procedencia, se observó mayor probabilidad de abandono en los que vivían en otros departamentos frente a los que vivían en Lima ($p = 0.074$), de igual forma que observo mayor probabilidad de abandono en el grupo que no presento la comorbilidad diabetes ($p = 0.003$) (*Figura 4*)

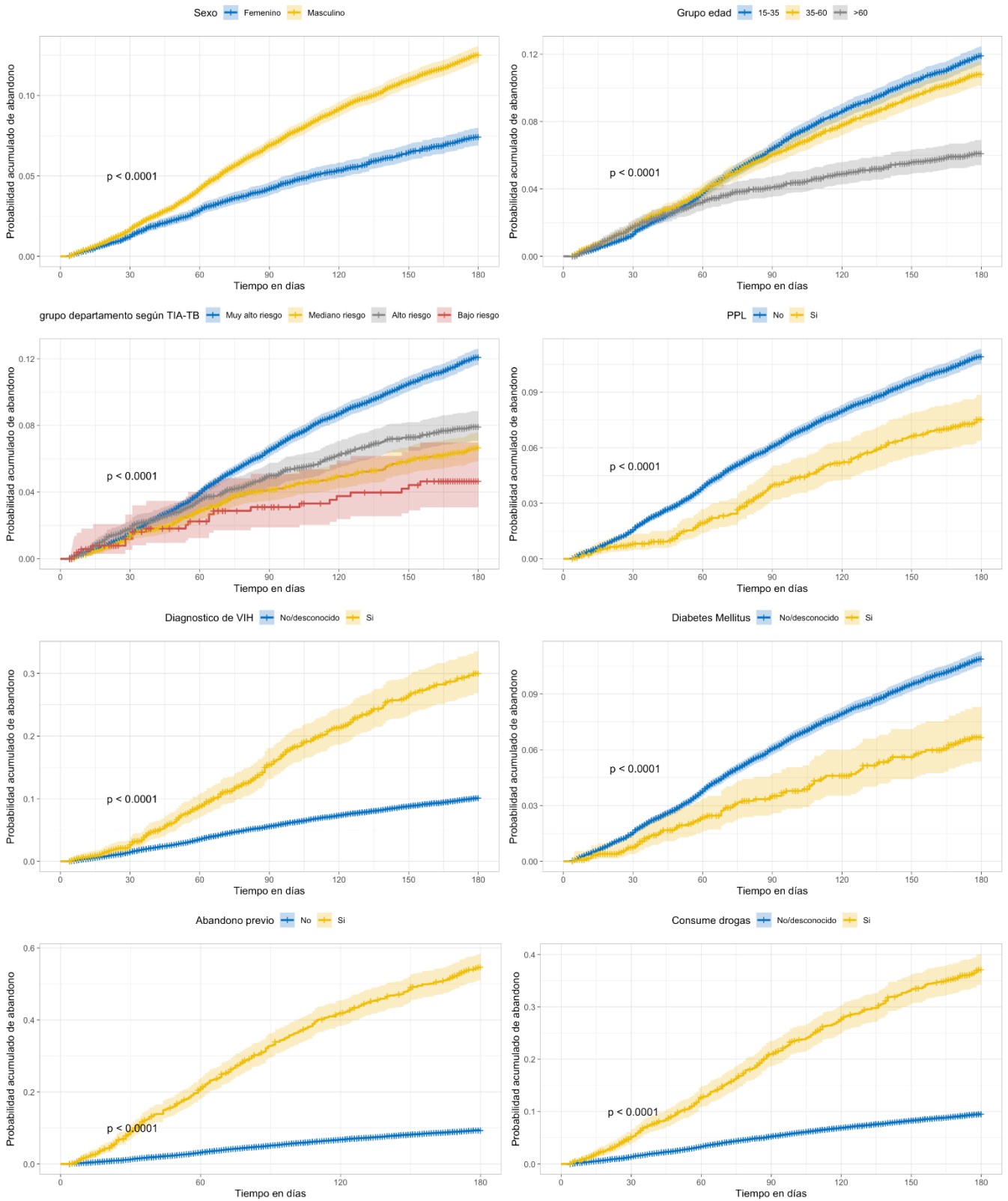


Figura 3. Riesgo de abandono al tratamiento tuberculosis en pacientes que recibieron Esquemas de tratamiento para TB sensible, categorizado por variables del estudio Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015

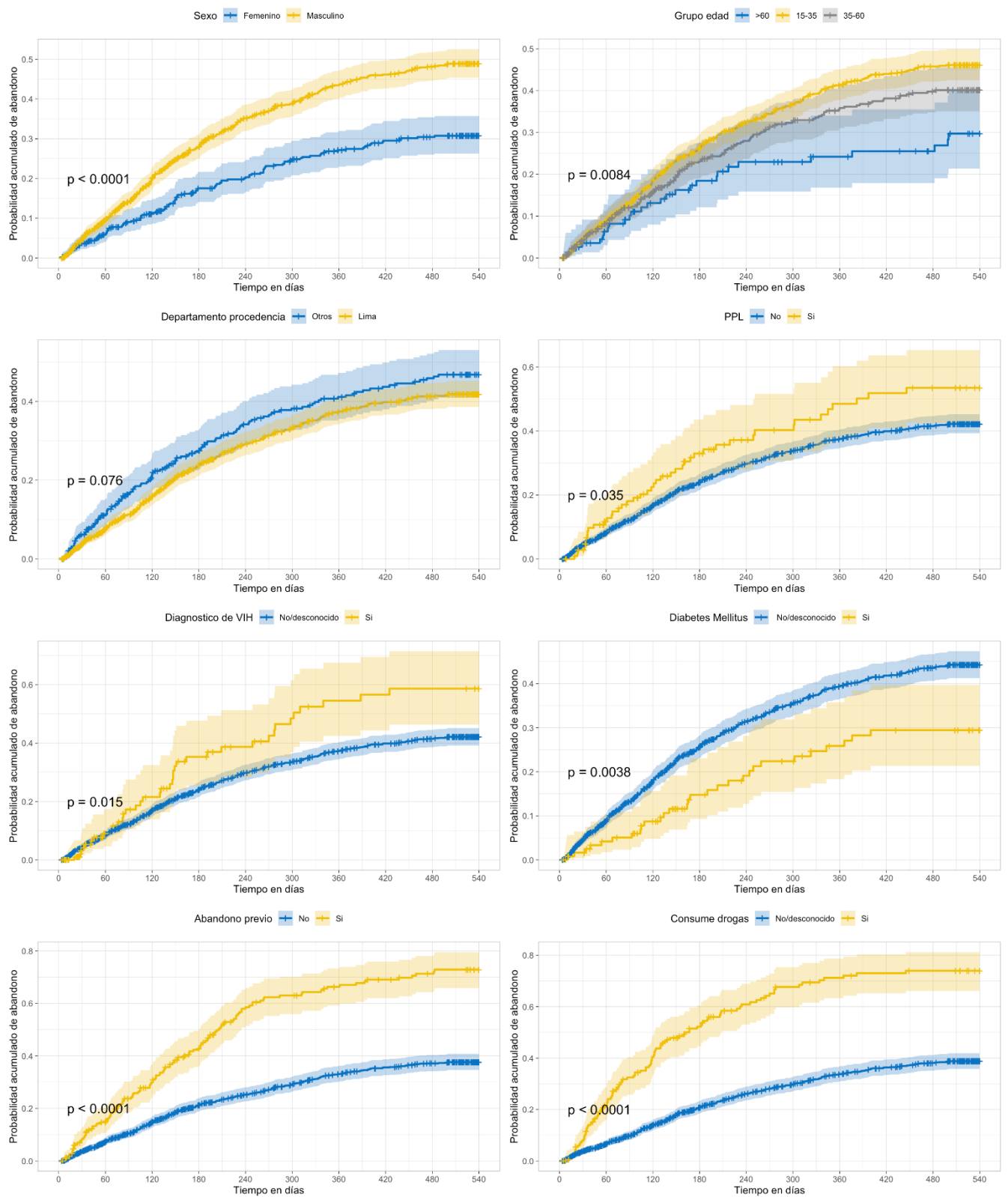


Figura 4. Riesgo de abandono al tratamiento tuberculosis en pacientes que recibieron Esquemas de tratamiento para TB resistente, categorizado por variables del estudio. Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015

Factores de riesgo para abandono del tratamiento de la tuberculosis

4.4.1 TB sensible

En el modelo no ajustado se observó un Hazard ratio (HR) mayor a 1 en las variables abandono previo, consumo de drogas, comorbilidad con VIH, sexo, departamento de procedencia, y un riesgo menor a 1 en las variables edad, comorbilidad con diabetes y ser PPL, con un valor p significativo (**Tabla 3**).

En el modelo ajustado estratificado por edad y departamento, se observó un HR ajustado de 4.91 (CI 95%: 4.37 - 5.51, $p < 0.001$) en los pacientes que tenían más de un episodio de abandono previo y un HR ajustado de 3.24 (CI 95%: 2.27 – 4.61) en los pacientes que consumían drogas. La comorbilidad VIH fue otro factor relacionado con el abandono al tratamiento anti-TB, pero en particular este riesgo fue mayor en pacientes del sexo masculino, donde se observó un riesgo de 3.27 (CI 95%: 2.89 – 3.69). La comorbilidad diabetes y ser PPL, mostraron ser factores asociados a un menor riesgo de abandono (**Tabla 3**).

Los riesgos del modelo fueron proporcionales, el valor p del modelo general y de todas las variables incluidas en el modelo fue mayor a 0.05 (**Anexo 4**). Por otro lado, la comparación de las magnitudes de los valores *dfbeta* con los coeficientes de regresión, mostró que ninguna de las observaciones fue muy influyente individualmente, aunque algunos de los valores de *dfbeta* fueron grandes para las variables diabetes y localización (**Anexo 5**).

Se identificó variabilidad del riesgo de abandono del tratamiento para TB sensible a nivel geográfico (Figura 4). Los departamentos con alto riesgo de abandono, en

comparación con el valor nacional, fueron Tumbes, Loreto y Callao (HR: 1.94, 1.64 y 1.63, respectivamente). Los departamentos de la sierra tenían un riesgo menor de abandono en comparación con el valor nacional. Huánuco, Pasco, Puno y Cajamarca fueron los departamentos con el riesgo más bajo de abandono (HR: 0.57, 0.65, 0.66 y 0.68 respectivamente). Cabe señalar que Lima tenía un riesgo de interrupción del tratamiento de 1.38.

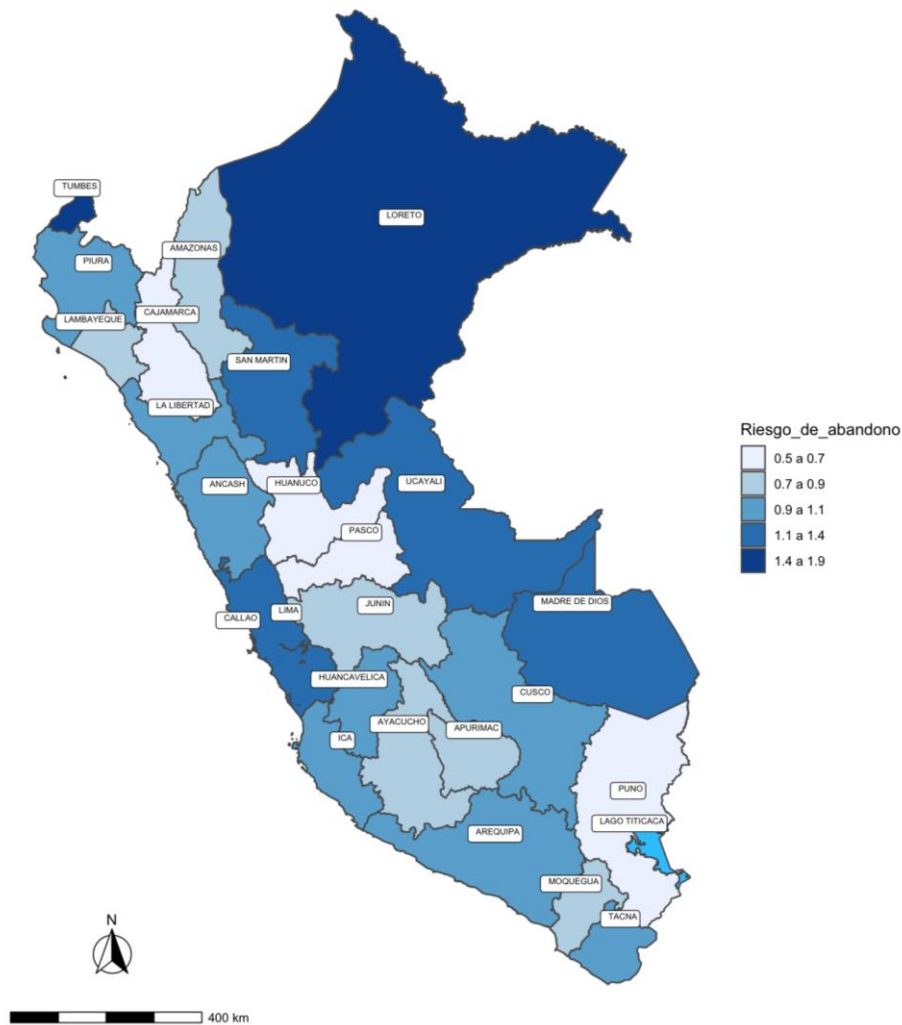


Figura 5. Mapa que muestra la distribución por departamento del riesgo de abandono para tratamiento de TB sensible. Perú, cohorte de casos años: 2013- 2015.

Tablas 3. Factores de Riesgo para abandono del tratamiento de la tuberculosis,

Modelo de regresión cox bivariado y multivariado, para TB sensible. Perú,

Cohorte de casos años: 2013- 2015

Variables	HR no ajustado		HR ajustado**	
	HR (95% CI)	Valor p	HR (95% CI)	Valor p
Sexo:				
Femenino	Ref.			
Masculino	1.73(1.58-1.88)	<0.001		
Grupo de edad				
edad > 60 años	Ref.			
edad 15 a 34	1.97 (1.72 -2.25)	<0.001		
edad 35 a 59 años	1.78 (1.54 - 0.89)	<0.001		
Grupo de departamentos por TIA*				
Bajo riesgo	Ref.			
Mediano Riesgo	1.42 (0.91 - 2.20)	0.1144		
Alto Riesgo	1.71 (1.11 -2.65)	0.0146		
Muy Alto Riesgo	2.64 (1.73 - 4.08)	<0.001		
Localización:				
Pulmonar	Ref.			
Extrapulmonar	0.96 (0.82 -1.12)	0.6	1.08 (0.92 - 1.27)	0.34
Miliar	2.34 (1.52 -3.60)	<0.001	1.97 (1.28 -3.05)	0.001
Abandono previo				
Si	7.85(7.06-8.73)	<0.001	4.91 (4.37 -5.51)	<0.001
Comorbilidad con VIH				
Si	3.09(2.7-3.54)	<0.001	3.24 (2.27 -4.61) †	<0.001
Consumo de drogas				
Si	4.56(4.10-5.08)	<0.001	3.27 (2.89 - 3.69)	<0.001
Persona Privada de Libertad				
Si	0.67(0.56-0.80)	<0.001	0.35 (0.29 - 0.42)	<0.001
Comorbilidad con diabetes				
Si	0.60(0.46-0.75)	<0.001	0.73 (0.58 - 0.93)	0.012
Comorbilidad con cáncer				
Si	1.50(0.94-2.39)	0.09		
Con algún factor				
Si	2.65(2.45- 2.87)	<0.001		

*TIA-TB (tasa de incidencia de TB, casos por 100 mil hab.)

Muy Alto riesgo (TIA-TB > 74); Alto riesgo (TIA-TB entre 50 y 74); Mediano riesgo (TIA-TB entre 25 y 49); Bajo riesgo (TIA-TB <25).

**estratificado por grupo de edad y departamento

† ajustado por sexo

4.4.2 TB resistente

En el análisis bivariado para TB resistente se observó un HR no ajustado mayor a 1 en las variables consumo de drogas, abandono previo, comorbilidad con VIH, sexo y PPL y un riesgo menor a 1 en las variables edad de 35 a 59 años y comorbilidad con diabetes con un valor p significativo (**Tabla 4**).

En el modelo cox multivariado para TB resistente, se observó un HR elevado para consumo de drogas, con HR = 2.13 (CI 95%: 1.69 - 2.71, p =0.013), lo que significa que de mantenerse constantes las otras covariables del modelo, existe una fuerte relación entre el consumo de drogas y un mayor riesgo de abandono. El abandono previo fue otro factor relacionado con el abandono en pacientes con TB resistente donde se observó un riesgo de 2.09 (CI 95%: 1.69 - 2.59, p <0.001), en los casos que presentaron antecedentes de abandono previo, frente a los que no tenían abandonos previos. Finalmente se observó que vivir en el departamento de lima se relacionada con un menor riesgo de abandono, (HR= 0.79; CI 95%: 0.64 - 0.96, p=0.02) (**Tabla 4**).

Los riesgos del modelo final para TB resistente fueron proporcionales, dado que el valor p del modelo general y de todas las variables incluidas en el modelo fue mayor a 0.05 (**Anexo 5**). Por otro lado, al evaluar la comparación de las magnitudes de los valores *dfbeta* con los coeficientes de regresión, se observó que ninguna de las observaciones fue muy influyente individualmente, aunque algunos de los valores de *dfbeta* fueron grandes para la variable VIH (**Anexo 6**).

Tablas 4. Factores de Riesgo para abandono del tratamiento de la tuberculosis, Modelo de regresión cox bivariado y multivariado, para TB resistente. Perú, Cohorte de casos años: 2013- 2015

Variables	HR no ajustado		HR ajustado	
	HR (95% CI)	Valor p	HR (95% CI)	Valor p
Sexo:				
Femenino	Ref.			
Masculino	1.80(1.47-2.22)	<0.001	1.49 (1.20 - 1.85)	<0.001
Grupo de edad				
edad > 60 años	Ref.			
edad 15 a 34	1.72(1.17 - 2.53)	0.006	1.45 (0.98- 2.15)	0.06
edad 35 a 59 años	1.43 (0.96 - 2.16)	0.078	1.27 (0.84 - 1.91)	0.249
Departamento				
Otros departamentos	Ref.			
Lima	0.84(0.68-1.02)	0.079	0.79 (0.64 - 0.97)	0.026
Localización:				
Pulmonar	Ref.			
Extrapulmonar	0.91 (0.34 -2.43)	0.853		
Miliar	2.80 (0.39 -19.93)	0.304		
Abandono previo				
Si	2.67(2.19-3.27)	<0.001	2.09 (1.69 - 2.58)	<0.001
Comorbilidad con VIH				
Si	1.47(1.06-2.05)	0.023	1.12 (0.80 - 1.57)	0.494
Consumo de drogas				
Si	3.04(2.46-3.78)	<0.001	2.16 (1.71 - 2.75)	<0.001
Persona Privada de Libertad				
Si	1.38(1.02-1.89)	0.040	0.85 (0.61 - 1.17)	0.311
Comorbilidad con diabetes				
Si	0.58(0.40-0.85)	0.005	0.73 (0.49 - 1.08)	0.121
Comorbilidad con cáncer				
Si	0.54(0.134-2.16)	0.381		
Con algún factor				
Si	1.98(1.66-2.37)	<0.001		

IV.4 Riesgo atribuible de los factores identificados como de riesgo.

En la tabla 5 se muestran el riesgo atribuible en los expuestos y en la población de estudio para tres de los factores identificados en este estudio, El Riesgo atribuible población del abandono previo, la comorbilidad VIH o el consumo de drogas en la población de pacientes con TB sensible fue de 10.5% , 13.0% y 8.9% respectivamente, lo que significa que si se implementará alguna estrategia de control que aborde alguno de estos factores de manera independiente se podría evitar entre un 8% y 13% del abandono del tratamiento anti-TB en los pacientes con tuberculosis sensible.

De igual manera para la población de TB resistente si se aborda el problema del abandono previo y el consumo de drogas se podría evitar entre un 12% y 14% el abandono al tratamiento anti-TB.

Tabla 5. Riesgo atribuible en expuestos y en población para los factores de riesgo para abandono del tratamiento de la tuberculosis.

Factor de riesgo	Prevalencia del factor en población de estudio	TB sensible		TB resistente	
		% RA en los expuestos	% RA poblacional (IC 95%)	% RA en los expuestos	% RA poblacional (IC 95%)
Abandonos previos	3%	88.7%	10.5% (9.2%-11.9%)	63.9%	14.3% (9.5%-19.5%)
Comorbilidad con VIH	6.7%	58.8%	13.0% (7.8%-19.5%)		
Consumo de drogas	4.3%	79.2%	8.9% (7.5%-10.4%)	68.1%	12.2% (7.9%-17.4%)

* RA: Riesgo atribuible

V. DISCUSIÓN

Se han identificado algunos factores de riesgo derivados de paciente y del tratamiento (comorbilidad con VIH, consumo de drogas, localización miliar, ser de sexo masculino, momento en el tratamiento), que están asociados con el abandono al tratamiento para TB en Perú, nuestro estudio encontró que en el periodo de estudio aproximadamente el 10,5 % de los pacientes con TB sensible en nuestro país abandonaron el tratamiento, en comparación con el 42.5 % de los pacientes con TB resistente. Además, el riesgo de abandono fue mayor en el momento del cambio de fase o final de la primera fase del tratamiento para pacientes con TB sensible y durante los primeros 6 meses para los pacientes con TB resistente. Al analizar una base de datos nacional, nuestros resultados pueden contribuir con la planificación de intervenciones que aborden el abandono al tratamiento anti-TB en nuestro país, así como en entornos similares.

El momento del tratamiento en el que se presente un mayor riesgo de abandono es un factor importante para reducir el problema del abandono al tratamiento de la TB, ya que pueden estar asociados a factores modificables que deberían ser abordados al momento de establecer o identificar las mejores estrategias que permitan abordar este problema. Los esquemas de tratamiento para la TB en nuestro país tienen dos fases de tratamiento. Una primera fase conocida también como fase intensiva, en la que se suele usar mayor cantidad de medicamentos, la administrados es diaria, en los esquemas de TB resistente es en esta primera fase se usan inyectables. Seguido de una segunda fase, donde en varios esquemas se reduce la cantidad de medicamentos o una menor cantidad de veces por semana, este periodo suele ser

más más prolongado que la primera fase (16). En nuestro estudio, observamos que para TB sensible el mayor riesgo de abandono se dio al finalizar la primera fase del esquema o al inicio de la segunda fase. Estos momentos son críticos ya que el paciente puede sentir cierta mejoría y puede ser este el motivo del abandono, por lo tanto, en estos puntos críticos se debe reforzar las estrategias de acompañamiento a los pacientes, así como las campañas de información y educación sobre la importancia de completar el tratamiento.

Los pacientes que ya habían abandonado más de una vez el tratamiento anti-TB tenían un riesgo significativamente alto de volver a abandonar el tratamiento tanto para TB sensible como par TB resistente, estos resultados son concordantes con otros estudios (7,11,13), por lo que este sigue siendo un factor importante en el abandono al tratamiento antituberculosis.

Otro factor de riesgo alto para abandono del tratamiento para TB Sensible o TB resistente fue el consumo o adicción a drogas, este mantuvo un riesgo significativo incluso después de controlar las variables incluidas en este estudio. Este factor esta descrito como un factor individual importante no solo para el abandono sino también para el desarrollo de la enfermedad por tuberculosis (7,15,18). Este grupo de pacientes en particular muchas veces tienen múltiples factores sociales que deben ser abordados desde un enfoque de trabajo intersectorial, incluyendo el área de salud mental (18).

La comorbilidad con VIH fue otro factor asociado al abandono de tratamiento, pero este fue significativo solo en los pacientes de sexo masculino con TB Sensible. Se

conoce que el VIH es una principal causa de tratamiento fallido par TB (que incluye a la muerte y al abandono) descrito ampliamente en varios estudios de países africanos (10,13,19). Masini y col (13) exploraron en más detalla esta comorbilidad menciono que los pacientes VIH negativos y los pacientes VIH positivos en TAR tenían aproximadamente el mismo riesgo de abandono del tratamiento. Por el contrario, los pacientes con TB que eran VIH (+) pero que no recibían TAR y los que no se habían hecho la prueba del VIH tenían más probabilidades de abandono que los que eran seronegativos. Nosotros no pudimos evaluar estos subgrupos, sin embargo, dado que la cobertura de tamizaje para VIH en pacientes con TB está por encima del 90% (4) y que las coberturas de TAR en pacientes con VIH llegan al 67% (20) podríamos asumir que los subgrupos no evaluados representan una pequeña proporción de los pacientes con TB en Perú.

Los hombres tenían un riesgo notablemente mayor de abandono que las mujeres. Por otro lado, observamos también que el abandono fue mayor en el grupo de edad más joven (15 y 34 años). Esta tendencia también se ha observado en estudios de otros países (13,14,19) y, una de las posibles explicaciones descritas en estos estudios fue la relación con la tasa y las características del empleo por edad y sexo, donde se observó que una tasa mayor de empleo en hombres, siendo más probable que presente problemas de adherencia al tratamiento debido a las características y condiciones laborales. En nuestro país la población económicamente activa es en mayor porcentaje de sexo masculino, y menor de 45 años, además es este grupo se reporta mayor porcentaje de empleo informal, eventual o independiente (21),

factores que genera condiciones laborales que puedan afectar la buena adherencia al tratamiento por lo tanto incrementen el riesgo de abandono (22).

A diferencia de la comorbilidad TB-VIH, la comorbilidad TB-Diabetes resulto ser un factor protector para el abandono al tratamiento, esto puede estar explicado por el efecto de la edad, dado que la diabetes es una enfermedad que afecta de manera predominante a la población mayor de 40 años y en nuestro país los pacientes con la comorbilidad TB- diabetes tuvieron una media de edad de 53 años (23)

la prevalencia de los factores estudiados en población con tuberculosis fue descrita para países de América latina en 11% para la coinfección TB-VIH y en 9% para el consumo de drogas (18). En nuestro estudio estos porcentajes fueron menores al 5% en los casos de TB sensible pero llegaron a 7% (VIH) y 12% (consumo de drogas) en los casos de TB resistente, por lo tanto, aunque se ha demostrado una fuerte asociación de estos factores con el abandono, en términos de salud pública, dado que la prevalencia de estos factores en la población con tuberculosis es relativamente baja, en el mejor escenario de intervención de estos factores solo se podría evitar entre el 8% y 14% del abandono al tratamiento para la tuberculosis. En este punto es importante resaltar que el abandono o la pérdida en el seguimiento del tratamiento antituberculosis es un problema multicausal (6). Otros factores relacionados con la atención y el sistema de salud, así como factores socioeconómicos (costo de transporte, ingresos económicos, desempleo, empleo informal) han sido descritos ampliamente por otros estudios como importantes factores asociados al abandono (13,14,19,22,24–26),

Se observó una gran variabilidad en el riesgo de abandono entre los departamentos de nuestro país. En general Tumbes y Loreto tuvieron el mayor riesgo de abandono del tratamiento y en un segundo grupo estuvieron Lima y otros departamentos de la selva (San Martín, Ucayali y Madre de Dios).

las limitaciones de nuestro estudio se ven relacionadas en primer lugar a que este es un análisis retrospectivo de fuentes datos secundarios, que podrían presentar problemas de subregistro o de falta de registro en las variables estudiadas, además, no se incluyen detalles clínicos como lo haría la historia clínica u otro instrumento diseñado para explorar el problema. Por lo tanto, no pudimos explorar las características clínicas y la condición del tratamiento de las comorbilidades VIH o diabetes. Sobre el uso de drogas, no se cuantificó ni se reevaluó más tarde durante la atención. La cuantificación podría ayudar a identificar un umbral en el que el consumo de drogas es problemático para la adherencia. En segundo lugar, no disponíamos de datos sobre variables socioeconómicas y las relacionadas a la atención de salud, que podrían tener un papel importante en el abandono al tratamiento para la TB. Por otro lado, este estudio tiene la fortaleza de analizar una muestra grande y representativa. Además, estudios previos en entornos locales no han explorado el momento en el tiempo de tratamiento donde se da el mayor riesgo del abandono del tratamiento para la TB, y en qué medida el abordaje de los factores identificados contribuye con la reducción del abandono, por lo que nuestros resultados complementan los estudios realizados en nuestro país sobre el abandono al tratamiento antituberculosis.

VI. CONCLUSIONES

Este estudio encontró una fuerte asociación del abandono al tratamiento antituberculosis con algunos factores derivados del paciente (abandono previo, consumo de drogas, sexo, edad y VIH) y se observó una variabilidad del riesgo según departamento. Por otro lado, los factores Independientes del perfil de resistencia fueron solo el abandono previo y el consumo de drogas. Además, el momento cercano a finalizar la primera fase del tratamiento, así como el inicio de la siguiente fase, fueron los puntos con mayor riesgo para el abandono.

VII. RECOMENDACIONES

- Consideramos que las intervenciones deben incluir un abordaje del momento de mayor riesgo del abandono cerca al cambio de fase del tratamiento, además, consideramos que los pacientes con abandono previo, los que consumen drogas y los que tienen la comorbilidad VIH, deberían ser grupos con un seguimiento cercano en los que se desarrolle estrategias diferenciadas que permitan mejorar su adherencia al tratamiento
- Por otro lado, para el tema de Comorbilidad VIH -TB, dado que estas dos comorbilidades tienen programas de control en nuestro país, el éxito del tratamiento y la reducción de abandono a causa de este factor debería ser abordado con un enfoque de atención integral de ambos programas.
- Se necesitan estudios que permitan enfocar el abandono como un problema multicausal con enfoque integral, incluyendo también otros factores como los sociales y económicos, y que genere evidencia para el abordaje de los

determinantes sociales dentro de los programas de control de la tuberculosis.

- Dado que los grupos de pacientes según el patrón de resistencia son diferentes en la parte clínica y de tratamiento y también se ha mostrado que los factores de riesgo identificados son diferentes, el análisis y abordaje de estos debe realizarse para cada grupo en particular.
- Es importante desarrollar mayor investigación para comprender los factores que contribuyen a esta variabilidad en el riesgo del abandono en los departamentos del Perú.
- Es importante promover el uso y acceso a las bases nacionales del sistema de vigilancia, así como del sistema de información gerencial de TB, con el objetivo de generar información científica nacional que contribuya con una planificación de intervenciones basada en evidencia científica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization; 2020. [Internet]. World Health Organization; [citado 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Direccion General de Epidemiologia. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015. [Internet]. 2015 [citado 27 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=420&Itemid=358
3. Rivera O, Benites S, Mendigure J, Bonilla CA. Abandonment of therapy in multidrug-resistant tuberculosis: Associated factors in a region with a high burden of the disease in Perú. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 01 de 2019;39(Supl. 2):44-57.
4. MINSA - DPCTB: Portal de Información [Internet]. [citado 27 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>
5. Caballero HH, Vidal JRMR. Los abandonos al tratamiento antituberculosis. *Intervenciones innovadoras en desarrollo. Diagnóstico*. 2018;57(4):184-90.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción, 2003 [Internet]. 2003 [citado 4 de julio de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=18722&Itemid=270&lang=es
7. Culqui DR, Munayco E. CV, Grijalva CG, Cayla JA, Horna-Campos O, Alva Ch. K, et al. Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en Perú. *Arch Bronconeumol*. 1 de mayo de 2012;48(5):150-5.
8. Anduaga-Beramendi A, Maticorena-Quevedo J, Beas R, Chanamé-Baca DM, Veramendi M, Wiegering-Rospigliosi A, et al. Factores de riesgo para el abandono del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible en un establecimiento de salud de atención primaria, Lima, Perú. *Acta Médica Peru*. enero de 2016;33(1):21-8.

9. Vargas Onofre, Wilfredo. Factores de riesgo asociados al abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes en retratamiento, en el distrito La Victoria periodo 2003 - 2007 [Internet] [para optar grado de magister en Salud Publica]. [Lima, Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012 [citado 3 de julio de 2018]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2090/Vargas_ow.pdf;jsessionid=48E69A710EB3632557881D1F842A434E?sequence=1
10. Teferi MY, El-Khatib Z, Boltena MT, Andualem AT, Asamoah BO, Biru M, et al. Tuberculosis Treatment Outcome and Predictors in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 12 de octubre de 2021;18(20):10678.
11. Tatés-Ortega N, Álvarez J, López L, Mendoza-Ticona A, Alarcón-Arrascue E. [Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador A Perda de seguimiento de pacientes tratados para tuberculose multirresistente a medicamentos no Equador]. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*. 2019;43:e91.
12. Thomas BE, Subbaraman R, Sellappan S, Suresh C, Lavanya J, Lincy S, et al. Pretreatment loss to follow-up of tuberculosis patients in Chennai, India: a cohort study with implications for health systems strengthening. *BMC Infect Dis*. 27 de 2018;18(1):142.
13. Masini EO, Mansour O, Speer CE, Addona V, Hanson CL, Sitienei JK, et al. Using Survival Analysis to Identify Risk Factors for Treatment Interruption among New and Retreatment Tuberculosis Patients in Kenya. *PLOS ONE*. 5 de octubre de 2016;11(10):e0164172.
14. Herrero MB, Ramos S, Arrossi S. Determinants of non adherence to tuberculosis treatment in Argentina: barriers related to access to treatment. *Rev Bras Epidemiol Braz J Epidemiol*. junio de 2015;18(2):287-98.
15. Kendall EA, Theron D, Franke MF, van Helden P, Victor TC, Murray MB, et al. Alcohol, hospital discharge, and socioeconomic risk factors for default from multidrug resistant tuberculosis treatment in rural South Africa: a retrospective cohort study. *PloS One*. 2013;8(12):e83480.

16. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis - NTS N°104 - MINSA/DGSP v.01. 2013.
17. Austin PC. A Tutorial on Multilevel Survival Analysis: Methods, Models and Applications. *Int Stat Rev.* 2017;85(2):185-203.
18. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020 [Internet]. Pan American Health Organization; 2021 [citado 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>
19. Gadoev J, Asadov D, Harries AD, Kumar AMV, Boeree MJ, Hovhannesian A, et al. Factors Associated with Unfavourable Treatment Outcomes in Patients with Tuberculosis: A 16-Year Cohort Study (2005–2020), Republic of Karakalpakstan, Uzbekistan. *Int J Environ Res Public Health.* 5 de diciembre de 2021;18(23):12827.
20. Enríquez Canto Y, Díaz Gervasi GM, Menacho Alvirio LA. Impacto del Programa TARGA en la disminución de casos de sida en el sistema de salud peruano, 1983-2018. *Rev Panam Salud Pública.* 16 de abril de 2020;44:e27.
21. Informe técnico N° 1 : Comportamiento de los indicadores de mercado laboral a nivel nacional. Instituto Nacional de Estadística e Informática-INEI Perú Marzo 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/boletines/01-informe-tecnico-empleo-nacional-oct-nov-dic-2021.pdf>
22. Arriola Huerta; Patricia, Castillo Cahuana, Tania, Quispe Fabian, Gladys, Torres Deza, Clara. Factores asociados a la asistencia del paciente al tratamiento antituberculoso. 2011;4 (2)(Rev enferm Herediana):86-92.
23. Ugarte-Gil C, Curisinche M, Herrera-Flores E, Hernandez H, Rios J. Situación de la comorbilidad tuberculosis y diabetes en personas adultas en el Perú, 2016-2018. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 30 de agosto de 2021;38:254-60.
24. Di Gennaro F, Pizzol D, Cebola B, Stubbs B, Monno L, Saracino A, et al. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberc Edinb Scotl.* 2017;103:44-51.
25. Kurbatova EV, Taylor A, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz

M, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberc Edinb Scotl.* septiembre de 2012;92(5):397-403.

26. Gashu KD, Gelaye KA, Tilahun B. Adherence to TB treatment remains low during continuation phase among adult patients in Northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 31 de julio de 2021;21(1):725.

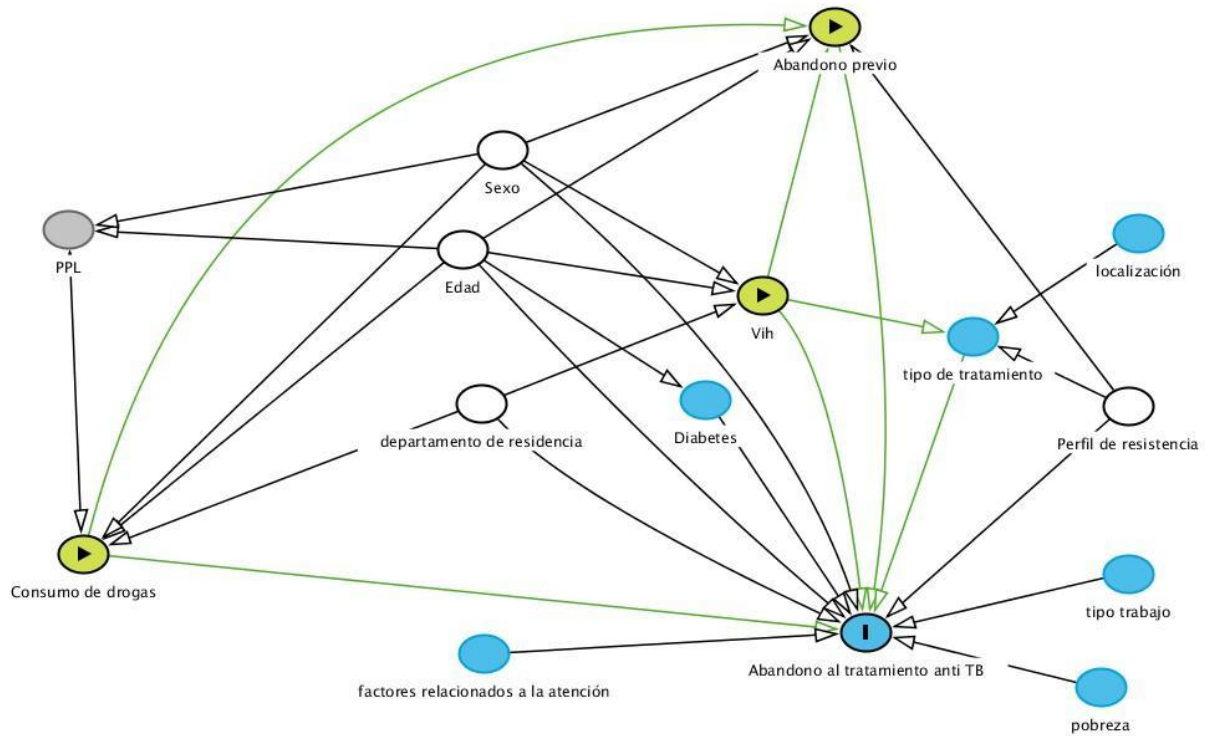
IX. ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de variables

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Valores finales	Instrumento
Abandono al tratamiento	Paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más.	Cualitativa	Nominal	Si No	Registro de VTB
Edad	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa	De razón	Años	Registro de VTB
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa	Nominal	Masculino, Femenino	Registro de VTB
órgano afectado (localización de la enfermedad)	Órgano principalmente afectado por la infección del M. tuberculosis	Cualitativa	Nominal	Pulmonar Extrapulmonar Sistémica	Registro de VTB
Condición de ingreso	Situación del paciente referente a haber recibido alguna vez o nunca, algún tratamiento previo para tuberculosis.	Cualitativa	Nominal	Nuevo Antes tratado.	Registro de VTB
Abandonos previos	Número de abandono al tratamiento previos	Cuantitativa	De razón	Número de abandonos previos	Registro de VTB
Condición de egreso	Clasificación final de una paciente después de haber iniciado y recibido un esquema de tratamiento para tuberculosis.	Cualitativa	Nominal	Curado Abandono Fallecido	Registro de VTB
Esquema de tratamiento	Esquema de tratamiento indicado por el médico tratante	Cualitativa	Nominal	Esquema sensible Esquema resistente	Registro de VTB

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Valores finales	Instrumento
Tiempo en tratamiento	Número de días en tratamiento, contado desde la fecha de ingreso a tratamiento y la fecha en que tiene una condición de egreso	Cuantitativa	De razón	Tiempo en días	Registro de VTB
Patrón de resistencia	Tipo de patrón de sensibilidad o resistencia encontrada al realizar una prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosis en el M. Tuberculosis. TB sensible: ninguna resistencia a fármacos TB MDR: resistencia simultánea a Isoniacida y rifampicina TB XDR: resistencia simultánea a Isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina)	Cualitativa	Nominal	TB sensible TB MDR TB XDR	Registro de VTB
Grupo vulnerable	Paciente pertenece alguno de los siguientes grupos: Población privada de Libertad,	Cualitativa	Nominal	PPL Trabajador de salud	Registro de VTB
VIH/SIDA	Paciente con diagnóstico de VIH o SIDA antes o durante el tratamiento de tuberculosis	Cualitativa	Nominal	Si, No	Registro de VTB
Diabetes	Paciente con diagnóstico de diabetes antes o durante el tratamiento de tuberculosis	Cualitativa	Nominal	Si, No	Registro de VTB
Consumo de drogas	Paciente con antecedente de su consumo de drogas o su detección durante el tratamiento de tuberculosis	Cualitativa	Nominal	Si, No	Registro de VTB

Anexo 2. Diagrama de análisis causal (DAG del ingles drawing and analyzing causal diagrams) del el abandono a la tuberculosis.

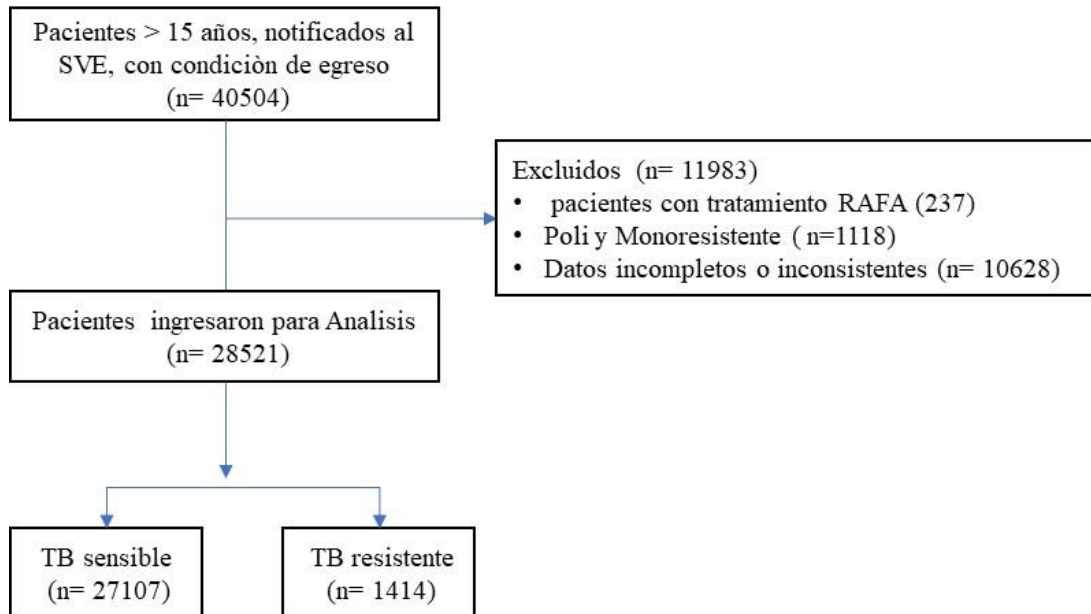


Leyenda

- exposición
 Resultado
 antepasado de la exposición
- antepasado del resultado
 antepasado de la exposición y el resultado
- variable ajustada
 camino causal
 camino de polarización

Anexo 3, Análisis del grupo que no fue incluido con el grupo incluido en base a algunas variables y al evento

Se excluyeron 11083 pacientes, 10% por ser paciente poliresistente y mono-resistente, 2% por recibir tratamiento por RAFA y 82% por tener datos inconsistentes o incompletos



*Anexo 4, Tabla de las características del grupo incluido y excluido en el
Análisis*

	Incluidos		Excluidos	
	N=28521	%	N=11983	
Edad	39.2±18.8		38.2±18.0	
Sexo				
Masculino	18431	65	7641	63.8
Femenino	10090	35	4342	36.2
Condición de Ingreso				
Nuevo	24925	87	10480	87.5
Recaída	2420	8.5	1074	9.0
Abandono recuperado	1032	3.6	342	2.9
Fracaso	144	0.5	87	0.7
Perfil de resistencia				
Sensible	27107	95	10642	88.8
MDR	1334	4.7	204	1.7
XDR	80	0.3	19	0.2
POLI /MONO			1118	9.3
Condición de egreso al tratamiento				
Curación	21616	76	10560	88.1
Fallecido	2396	8.4	538	4.5
Perdidas administrativas*	1330	4.7		
Abandono	3179	11	885	7.4
Comorbilidad con VIH				
Si	1191	4.2	874	7.3
No	27330	96	7843	65.5
desconocido			3266	27.3
Comorbilidad con diabetes				
Si	1374	4.8	649	5.4
No	27147	95	11334	94.6
Comorbilidad con cáncer				
Si	159	0.6	57	0.5
No	28362	99	11926	99.5
Consumo de drogas				
Si	1333	4.7	569	4.7
No	27188	95	11414	95.3

Anexo 5. Evaluación del Supuesto de riesgos proporcionales en los modelos multivariado de cox, para TB sensible (A) y para TB resistente (B). Perú

A)

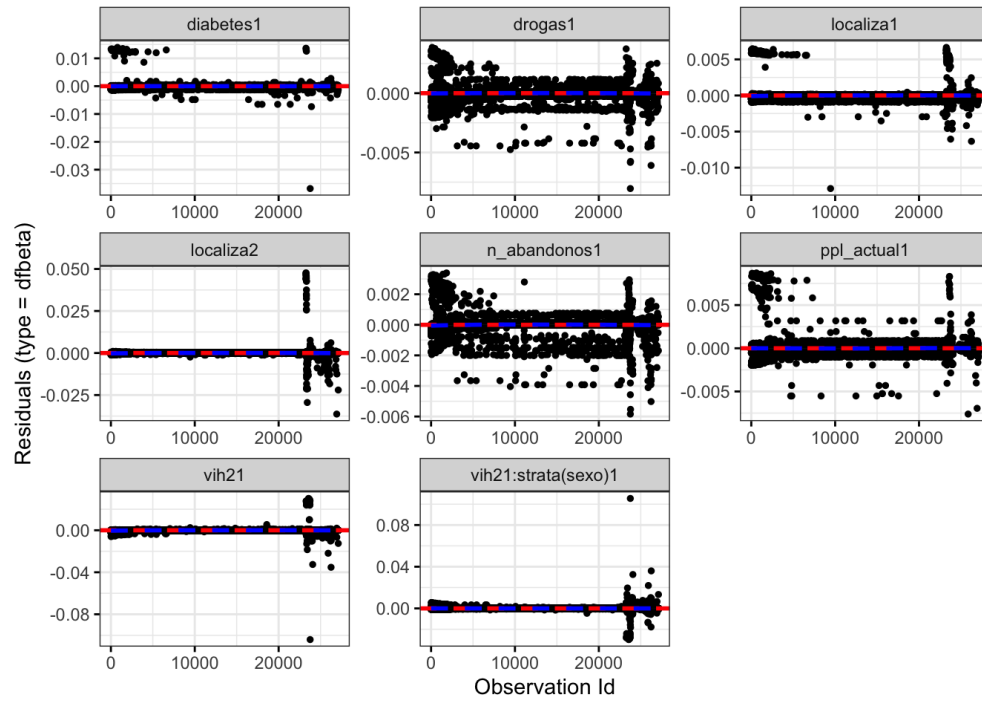
Variables	chisq	df	p
Abandonos previos	1.853	1	0.173
Consumo de drogas	3.664	1	0.056
Comorbilidad con VIH	3.631	1	0.057
Localización	2.457	2	0.293
Comorbilidad con diabetes	0.582	1	0.445
Persona Privada de Libertad (PPL)	0.769	1	0.381
Comorbilidad con VIH (estrato por sexo)	1.891	1	0.169
GLOBAL	10.957	8	0.204

B)

Variables	chisq	df	p
Abandonos previos	0.7459	1	0.388
Consumo de drogas	3.3896	1	0.066
Comorbilidad con VIH	0.5325	1	0.466
Departamento	1.3002	1	0.254
Comorbilidad con diabetes	0.3921	1	0.531
Persona Privada de Libertad (PPL)	0.0263	1	0.871
Edad	1.2965	2	0.523
Comorbilidad con VIH (estrato por sexo)	0.1419	1	0.706
GLOBAL	11.59	9	0.237

Anexo 6. Evaluación de observaciones influyentes análisis de residuos martin gala, en los modelos multivariado de cox para TB sensible (A) y para TB resistente (B), Perú.

A)



B)

