



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“ASOCIACIÓN ENTRE LA
PARTICIPACIÓN EN UNA COHORTE Y
EL DESENLACE DE TRATAMIENTO EN
PACIENTES CON TUBERCULOSIS EN
CALLAO, PERÚ”.

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA
LUZ NANCY DEL PILAR QUEVEDO CRUZ

LIMA-PERÚ

2024

ASESOR

Dra. Larissa Otero Vegas

COASESOR

Dr. Carlton A. Evans

JURADO DE TESIS

Dra. Maria Belen Arriaga Gutierrez

PRESIDENTE

Dr. Juan Antonio Flores Tumba

VOCAL

Dr. Jesus Eduardo Peinado Rodriguez

SECRETARIO(A)

DEDICATORIA.

Dedico mi trabajo de investigación a todas aquellas personas que luchan día a día con la enfermedad de Tuberculosis. Con esta investigación espero poder aportar en la generación de evidencia científica para poder mejorar la vida de las personas afectadas por Tuberculosis en el futuro.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios por darme salud y vida para permitirme
avanzar en mi crecimiento profesional.

A mi familia por el apoyo incondicional que me
mostraron durante todo el proceso de esta maestría.

A mi asesora por sus contribuciones para lograr un buen
resultado.

A mi coasesor y mentor por su perseverancia, dedicación
y pasión en el desarrollo conjunto de este trabajo de
investigación.

Al equipo IPSYD: Innovación por la salud Y el
Desarrollo por el trabajo arduo en las comunidades
afectadas por TB y por permitirme ser parte de él.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO.

Este trabajo fue apoyado principalmente por el Fondo de Apoyo Estratégico Institucional de Wellcome Trust al Imperial College de Londres (premio 204834/Z/16/Z); el Centro Internacional Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud (beca de formación D43 TW010074-07); el Plan Conjunto de Ensayos de Salud Global (financiamiento del Wellcome Trust, la Oficina de Desarrollo y Commonwealth Exterior del Reino Unido, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido y el Departamento de Salud y Atención Social del Reino Unido a través del premio del Instituto Nacional de Investigación en Salud MR/K007467/1= WT099951); Beca Wellcome Trust (premio WT105788); y la organización benéfica IFHAD: Innovación por la salud y el desarrollo.

ASOCIACIÓN ENTRE LA PARTICIPACIÓN EN UNA COHORTE Y EL DESENLACE DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS EN CALLAO, PERÚ

INFORME DE ORIGINALIDAD

13%

INDICE DE SIMILITUD

13%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
2	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	1%
3	www.fundaciogrifols.org Fuente de Internet	1%
4	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
5	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
6	es.slideshare.net Fuente de Internet	1%
7	www.tuberculosis.minsa.gob.pe Fuente de Internet	<1%
8	vdocuments.site Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	12
III.	METODOLOGÍA	12
IV.	RESULTADOS	30
V.	DISCUSIÓN	40
VI.	CONCLUSIONES	46
VII.	LIMITACIONES	46
VIII.	RECOMENDACIONES	47
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis (TB) constituye un problema de salud pública en todo el mundo, por lo que expandir la investigación científica permitirá avanzar en el control de la TB. Sin embargo; existen barreras que impiden que los estudios de investigación accedan a toda la población potencialmente elegible, afectando la representatividad de los datos estimados. Estudios previos sobre la no participación en investigación en otras áreas, muestran resultados discordantes, por lo que éste tema amerita mayor exploración.

Hipótesis: Las personas que no participan en los estudios de investigación presentan mayor probabilidad de desenlaces no exitosos al tratamiento de TB.

Pregunta de investigación: ¿Existe asociación entre la no participación (versus la participación) en el estudio de investigación y el no éxito (versus éxito) de tratamiento de TB en Callao, Perú?

Métodos: Se obtuvo una nueva aprobación ética para analizar las características del grupo de personas que no participaron en un estudio de investigación completado. Ésta investigación no representó un riesgo para los sujetos y las bases proporcionadas fueron anónimas para no identificar a los sujetos participantes. Se analizaron los datos de manera transversal y se utilizaron los datos de las tarjetas de tratamiento y/o libros luego de 18 meses de tratamiento de los pacientes que iniciaron tratamiento o que estuvieron tomando tratamiento para TB en 32 centros de salud de la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del Callao. Se utilizaron definiciones operacionales de los desenlaces de tratamiento de TB según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se realizó un análisis descriptivo,

bivariado y regresión logística múltiple mediante un análisis de regresión de modelos lineales generalizados Poisson (GLM) ajustado por confusores para determinar la asociación de la variable independiente 'no participación en el estudio de investigación' y la variable dependiente 'desenlace no exitoso de tratamiento de TB'. Se evaluó mediante análisis descriptivo, bivariado de regresión logística múltiple ajustado por confusores para determinar la asociación entre la variable independiente: 'no participación en el estudio de investigación' (versus participación) y en dos análisis separados las variables dependientes (1) 'No éxito (versus éxito) de tratamiento de TB causado por muerte y (2) 'No éxito (versus éxito) de tratamiento de TB causado por incumplimiento del tratamiento'. Para poder visualizar gráficamente y considerar el impacto de los resultados no exitosos de tratamiento de TB, muerte y pérdida en el seguimiento se realizaron gráficas de supervivencia de Kaplan Meier y un análisis de sensibilidad estratificado por intervención socioeconómica entre la población de estudio.

Resultados: De la población total (los que participaron y no participaron) (n=1027), el 7.1% (73/1027) no participaron en el estudio de investigación.. Del total de los pacientes elegibles que no participaron (n=73), el 51% tuvo un desenlace de tratamiento de TB no exitoso. En el análisis de regresión logística múltiple se observa que los pacientes que no participaron en el estudio de investigación tuvieron 1.7 veces más probabilidad de presentar un desenlace no exitoso en el tratamiento de TB en comparación a la población que sí participó, ajustado por sexo, edad, coinfección con VIH, vivir solo, condición de ingreso, baciloscopia inicial, TB según localización, tipo de esquema de

tratamiento e intervención socioeconómica (razon de prevalencia ajustado, RRa:1.7, intervalo de confianza, IC95%: 1.3-2.1, P<0.001). Se evaluaron los desenlaces no exitosos del tratamiento de TB como mortalidad y pérdidas en el seguimiento y se observó que estos ocurren principalmente en los primeros meses de tratamiento según el gráfico de Kaplan Meier. El 33% (17/52) de los pacientes elegibles pero que no participaron en el estudio de investigación fallecieron versus 4.3% (33/775) de los pacientes que sí participaron. El 32% (16/183) de los pacientes elegibles pero que no participaron en el estudio de investigación fueron perdidos en el seguimiento versus 18% (167/183) los pacientes que sí participaron. En el análisis de regresión logística múltiple se observa que, los pacientes que no participaron en el estudio de investigación tuvieron 4.4 veces más probabilidad de morir en comparación a la población que participó ajustado por covariables (RPa:4.4, IC95%: 2.4-8.1, P<0.001). Las covariables esquema de tratamiento y haber participado de una intervención socioeconómica predijeron que el participante se pierda en el seguimiento (p<0.001).

Conclusión: Las características de los pacientes elegibles pero que no participan en un estudio de investigación permiten visibilizar a poblaciones con mayor probabilidad de no tener éxito en el tratamiento. Es necesario entender las motivaciones para no participar en los estudios de investigación para mejorar estrategias de enrolamiento.

Palabras clave: TB, Tasas de participación, No-participantes, Consentimiento, Sesgo de participación.

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) constitutes a public health problem throughout the world, so expanding research will allow for progress to be made in the control of TB. However, there are barriers that prevent research studies from accessing the entire potentially eligible population, affecting the representativeness of the estimated data. Previous studies on non-participation in research in other areas have shown discordant results, so this topic deserves further exploration.

Hypothesis: People who do not participate in research studies are more likely to have unsuccessful outcomes from TB treatment.

Research question: Is there an association between non-participation (versus participation) in a research study and non-success (versus success) of TB treatment in Callao, Peru?

Methods: We obtained novel ethical approval to analyze the characteristics of the group of people who did not participate in a completed research study. This research did not represent a risk to the subjects and the databases provided were anonymous so as not to identify the participating subjects. The data were analyzed cross-sectionally and we used the data from the treatment cards and/or books after 18 months of treatment of the patients who started treatment or were taking treatment for TB in 32 health centers of the Directorate of Tuberculosis Prevention and Control (DPCTB) of Callao. Operational definitions of TB treatment outcomes according to the World Health Organization (WHO) were used. A descriptive, bivariate analysis and multiple logistic regression were performed using a Poisson generalized linear model (GLM) regression analysis adjusted for confounders to

determine the association of the independent variable 'non-participation in the research study' and the dependent variable 'non-successful TB treatment outcome'. A descriptive analysis and bivariate multiple logistic regressions adjusted for confounders were used to determine the association between the independent variable: 'non-participation in the research study' (versus participation) and in two separate analyzes the dependent variables (1) ' non-success (versus success) of TB treatment caused by death' and (2) 'non-success (versus success) of TB treatment caused by non-compliance with treatment'. In order to graphically visualize and and consider the impact of unsuccessful outcomes of TB treatment, death and loss to follow-up (dropout), Kaplan Meier survival graphs and a sensitivity analysis stratified by socioeconomic intervention among the study population were performed.

Results: Of the total population (those who participated and did not participate) (n=1027), 7.1% (73/1027) did not participate in the research study. Of all the eligible patients who did not participate (n=73), 51% had an unsuccessful TB treatment outcome. The multiple logistic regression analysis shows that patients who did not participate in the research study had 1.7 more likely to have an unsuccessful outcome of TB treatment compared to the population who participated, adjusted for sex, age, coinfection with HIV, living alone, admission status, initial smear microscopy, TB according to location, type of treatment regimen and socioeconomic intervention (adjusted prevalence ratio, aPR:1.7, 95% confidence intervals, CI: 1.3-2.1, P<0.001). Unsuccessful outcomes of TB treatment were evaluated, such as mortality and loss to follow-up (dropout), and the Kaplan Meier graphs demonstrated that these occurred mainly in the first months

of treatment. Considering mortality, 33% (17/51) of eligible patients who did not participate in the research study died versus 4.3% (33/775) of patients who participated. Considering loss to follow-up (dropout), 32% (16/183) of eligible patients who did not participate in the research study were lost to follow-up (dropout) versus 18% (167/183) of patients who participated. In the multiple logistic regression analysis, it was observed that patients who did not participate in the research study had 4.4 times more likely of dying compared to the population who participated, adjusted for covariates (aPR: 4.4, 95% CI: 2.4-8.1, $P < 0.001$). The covariates type of treatment scheme and enrollment in a socioeconomic intervention were predictors for the participant being lost to follow-up (dropout) ($p < 0.001$).

Conclusion: The characteristics of the group of eligible patients who did not participate in the research study play a fundamental role highlighting population with a greater probability of not being successful in treatment. It is necessary to understand the motivations for not participating in research studies to improve enrollment strategies.

Keywords: TB, Participation rates, Non-participants, Consent, Participation bias

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas con alta prevalencia a nivel mundial y del Perú, a pesar de que se estima que la incidencia ha disminuido en un 18% entre el año 2019 y 2020 (1). Perú concentró 13.1% de los casos de TB de la Región de las Américas para el año 2021, y en las zonas de Lima Metropolitana y Callao se concentra el 64% de casos del país. La provincia constitucional del Callao es considerada como una área de alto riesgo de transmisión de TB y en donde se concentran altas tasas de TB multidrogo resistente (TB-MDR) (1,2).

Frente a esta emergencia mundial se puso en marcha la Estrategia Fin a la TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para que sea aplicada a nivel global, regional y de países. Uno de sus pilares principales es la intensificación de la investigación e innovación en TB que permitirá aumentar las investigaciones en esta área y desarrollar herramientas y/o innovaciones para alcanzar las metas mundiales para el control de la TB cuyas principales metas están destinadas a reducir mortalidad, reducir incidencia y disminuir los gastos catastróficos en esta enfermedad infecciosa (1,3).

Los estudios de investigación son fundamentales para establecer políticas públicas basadas en evidencia (4). En todo el mundo existen múltiples y diferentes investigaciones en TB, el cuál es un indicador del avance científico en ésta área (5). En Perú, se vienen implementando avances en el

área de la investigación en el marco de la Ley N°30287 (6), mediante la ejecución del Plan de Investigación de la Red Nacional en Investigación en TB (RENAI), las Prioridades Nacionales de Investigación en TB 2018-2021 y la Plataforma de Registro de Investigación en Salud-TB (PRISA) (7,8).

Los estudios de investigación en humanos están regulados con el fin de proteger a los humanos que participan en ellos. La principal herramienta reguladora de conducta ética responsable en los proyectos de investigación en humanos es el consentimiento informado, el que a través de los años (desde 1947 con el código de Nuremberg, 1964 con la declaración de Helsinki, 1978 con el informe de Belmont, entre otros), se ha convertido en el regulador de la autonomía de los sujetos en estudios de investigación (9,10). El proceso del consentimiento informado demuestra la comprensión y autorización del participante para su participación en el estudio de investigación de acuerdo con lo descrito en el documento del consentimiento informado que se firma (11).

Sin embargo, existe una preocupación de que las nuevas estrategias y herramientas para la prevención y control de la TB que se están investigando no incluyen a toda la población afectada por el desenlace de interés (11,12). Los resultados de las publicaciones sólo son evaluados en la muestra incluída en el estudio de investigación, pero no necesariamente en todos los pacientes potencialmente elegibles y muchas veces no se reporta la información sobre la población elegible pero que no participa de los estudios

de investigación y/o el impacto de este posible sesgo de participación, en las limitaciones de los estudios (10,13,14).

Se ha reportado disminución de las tasas de participación en estudios de investigación por diferentes motivos (15). En un ensayo clínico de TB y VIH en Uganda, el 16% de los elegibles rechazaron participar. La razón para no participar en este estudio fue por dudas en la investigación (28%), conflictos por trabajo o estudios (21%), asuntos familiares (20%) o porque rechazaron realizarse el tamizaje de VIH que era parte del protocolo del estudio (10%) (16).

La provincia del Callao tiene determinantes sociales y características sociodemográficas que favorecen la alta carga de la TB. El hacinamiento, pobreza, consumo de drogas, otras adicciones y zonas con elevado índice de criminalidad son factores de riesgo para la transmisión de TB, e incrementa los resultados adversos al tratamiento de TB (2,17–19). Adicionalmente, presumimos que estos factores de riesgo podrían ser barreras para el acceso de la población al sistema de salud y a redes de investigación.

Desde el punto de vista epidemiológico, lograr altas tasas de participación en los estudios cumpliendo a cabalidad con el proceso del consentimiento informado es uno de los desafíos actuales para evitar sesgo de no participación y obtener una mejor representatividad de los estimados (12,14,20). Estos aspectos son de suma importancia para la salud pública,

por lo que el sesgo de no participación está cobrando mayor importancia entre los investigadores (21–23). En nuestra opinión, la población que no participa posee características propias que deben ser estudiadas a profundidad para evaluar su impacto en los resultados del estudio. En el caso de la TB, se presume que el grupo de personas que no participan de estudios de investigación podrían representar poblaciones más vulnerables, que de ser identificados a tiempo se podría contribuir a mejorar sus resultados al tratamiento de TB.

En el estudio “Desafíos en el reclutamiento de participantes nacidos en África, con sede en los Estados Unidos para el VIH y la investigación de la tuberculosis” evaluaron las características de la población migrante con TB y encontraron más diferencias en la participación de la población somalí y de los que no hablaban inglés. Concluyeron que existen inequidades en las investigaciones que reflejan inequidades en el acceso a la salud (22).

En una revisión sistemática sobre el sesgo de participación en estudios de cohorte, no se encontró evidencia de asociación entre la participación y desenlace de tratamiento para cáncer, accidente, incapacidad, tabaquismo (20). Sin embargo, se encontró alta heterogeneidad residual en la muestra para la proporción de participación, lo que sugiere razones no medidas para la no participación (20). Además, se considera importante establecer este hallazgo en el escenario de una enfermedad infecciosa como TB y en el contexto peruano. Consideramos que el grupo de personas que no participan

son un grupo vulnerable importante para el control de la enfermedad, por lo que amerita mayor exploración. Por ello es fundamental conocer si la población que participa tiene resultado de tratamiento de TB similares a la población que no participa en los estudios de investigación de cohorte. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la participación en un estudio de investigación y el desenlace del tratamiento de TB en el Callao, Perú para determinar si las personas que no participan en los estudios de investigación podrían representar a poblaciones vulnerables y con mayor riesgo de desenlaces no exitosos al tratamiento de TB.

1.1 Hipótesis: Las personas que no participan en los estudios de investigación presentar mayor probabilidad de desenlaces no exitosos al tratamiento de TB.

1.2 Marco teórico:

1.2.1 Situación epidemiológica de Tuberculosis

La TB es una enfermedad infectocontagiosa causada por el bacilo de Koch y que afecta principalmente los pulmones, ocupa el décimo lugar a nivel mundial entre las enfermedades infecciosas (1). Para el año 2022, 7.5 millones de personas fueron diagnosticadas y notificadas con TB, y luego de la pandemia COVID-19, este número aumento en un 28% comparado con las cifras del año 2020. Asimismo, para el año 2022 el número totales de muertes causadas por TB fue de 1.3 millones entre aquellos HIV negativos y HIV

positivos, pero este número ha disminuido en comparación del año 2020 y 2021. (1).

Entre los países con más alta carga de TB son: India, Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y República Democrática del Congo (24). El 3% de la TB a nivel mundial, se encuentra concentrada en las Américas (1). Para el 2022 en Perú, la incidencia estimada de TB es 151 casos por 100,000 habitantes, siendo su porcentaje de éxito 86% en pacientes nuevos y que reciben tratamiento de primera línea (23). Las regiones priorizadas son: Lima, Callao, Madre de Dios, Ucayali, Loreto, Ica, Tacna, Moquegua, La Libertad, Arequipa, Lambayeque y Cusco. El 62% de los casos de TB se encuentran concentrados en Lima y Callao, y un 83% de ellos son casos de TB-MDR (25).

1.2.2 Estrategias para el control de la Tuberculosis

Frente a la emergencia mundial, la OMS ha establecido la estrategia "Fin a la TB", cuyo objetivo es eliminar la epidemia de la TB.

Esta estrategia presenta 3 objetivos principales para el 2025:

- Reducir en 75% las muertes por TB (comparados por el año 2015)
- Reducir en un 50% la incidencia de TB.
- Eliminar los gastos catastróficos de las familias afectadas por TB.

La estrategia se basa en 3 pilares fundamentales:

- Atención integrada y centrada en diagnóstico y prevención.
- Fortalecimiento de sistemas de salud y políticas.
- Intensificación de la investigación e innovación en el

campo de la TB (3).

En Perú en el año 2014, se aprobó la ley N°30287 “Ley de la Prevención Control y de la Tuberculosis” y en marzo del 2015 se aprueba el “Plan de Emergencia para la Prevención y Control de la Tuberculosis en Lima Metropolitana y Callao” en marco de la Ley N°30287 en donde se dispone a emplear mayores intervenciones para el control de la enfermedad (6).

A través de los años se sigue buscando mejoras en el área, es así que el año 2017 se realizó una auditoría al "Servicio de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención Secundaria de Tuberculosis prestado por el Ministerio de Salud en Lima Metropolitana" a través del cual, mediante su evaluación, se incorporan mejoras en el "Plan de Intervención para la Prevención y Control de Tuberculosis en Lima Metropolitana y Regiones Priorizadas de Callao, Ica, La Libertad y Loreto, 2018 — 2020" (25).

Uno de los objetivos estratégicos del plan mencionado es aumentar las investigaciones en TB en nuestro país a través de la Resolución

Ministerial 591-2018 “Prioridades Nacionales de Investigación en Tuberculosis en Perú 2018-2021” (26).

1.2.3 El consentimiento informado

El consentimiento informado es un proceso que incluye un documento regulador de la voluntariedad del paciente para participar en un estudio de investigación o permiso para algún procedimiento clínico. Este consentimiento informado debe incluir información suficientemente clara para el paciente y/o participante del objetivo, beneficios y riesgos de participar o someterse a alguna práctica clínica, y en consecuencia, mediante una firma del documento o otra forma de aceptación (por ejemplo verbal), se demuestra la comprensión y autorización del paciente para el desarrollo de lo descrito en el consentimiento informado (11).

En una revisión sistemática se encontró que la comprensión del proceso del consentimiento informado fue baja, y una minoría aún presenta problemas para la comprensión de todos los aspectos del consentimiento informado como: placebo, riesgos, beneficios, entre otros, pese a que el proceso del consentimiento informado representa el pilar básico de las investigaciones (27).

1.2.4 Comité de ética

Los estudios de investigación alrededor de todo el mundo se encuentran regulados por un comité de ética, que debe ser

multidisciplinario e independiente de profesionales de diferentes áreas cuya función es la de conservar la integridad tanto física y/o emocional del paciente a través de la supervisión del cumplimiento de los principios éticos en estudios de investigación, y se encuentran regidas mediante estándares internacionales según las pautas de el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) del 2002 (28).

Perú, también se rige bajo estos estándares internacionales, y además; desde el año 2003 el Instituto Nacional de Salud (INS) dispuso que los ensayos clínicos deben ser registrados en comité de ética en investigación registrado en la Oficina de Protección de Humanos (OHRP por sus siglas en inglés) de Estados Unidos (EEUU) (29).

1.2.5 Participación de sujetos en estudios de investigación

La práctica clínica en el área de la salud se actualiza a través de los años, mediante evidencias encontradas en estudios de investigación que reducen las brechas del conocimiento (30). Los estudios de investigación se desarrollan en función a necesidades mundiales o nacionales frente a enfermedades o problemas de salud (11,28). Las razones de los participantes de participación y no participación son muy diversas, entre las que destacan para la participación: el beneficio que obtendrán al participar y para la no participación: el temor a

análisis de laboratorio, no disponer de tiempo y gastos asociados (16,31,32).

La región Callao, tiene indicadores de pobreza en ciertos sectores, que constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de la TB, adicionalmente, existen ciertos grupos etéreos que realizan actividades delictivas. Algunos comportamientos sociales de esta región son una barrera para el acceso a esta población específica (2,18).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En el Perú y el mundo, los programas de TB desarrollan estrategias para el control de la epidemia de la TB que provienen de investigaciones; sin embargo, los resultados son solo de la población elegible que participó. La población que no participó de los estudios de investigación viene cobrando mayor importancia desde el punto de vista epidemiológico, al evaluar las diferencias de las características del grupo que participa y que no participa en áreas diversas de interés. Especialmente para poder conocer las debilidades de la operatividad de estudios comunitarios al querer enrolar población en las comunidades. Es importante conocer la importancia del proceso de enrolamiento y mantener las tasas de participación.

Además, mediante esta investigación se propone evidenciar a una subpoblación que no participa de los estudios de investigación de diferentes diseños como cohortes o ensayos clínicos, y que son de alta importancia para las estrategias nacionales de problemas de salud pública como TB y/o VIH.

II. OBJETIVO

Principal

Determinar la asociación entre la participación en una cohorte y el éxito de tratamiento en pacientes con TB en Callao, Perú.

Secundarios

1. Determinar la asociación entre la participación en una cohorte y la muerte en pacientes con TB.
2. Determinar la asociación entre la participación y pérdidas en el seguimiento en pacientes con TB.

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio

Transversal analítico que utilizó datos de las tarjetas de tratamiento y/o libros luego de 18 meses de tratamiento.

3.2 Población

La población de estudio incluyen a los pacientes que participaron y no participaron en el estudio de investigación provenientes de 32 centros de salud (de un total de 45 centros de salud de la región Callao).” (Figura 1).

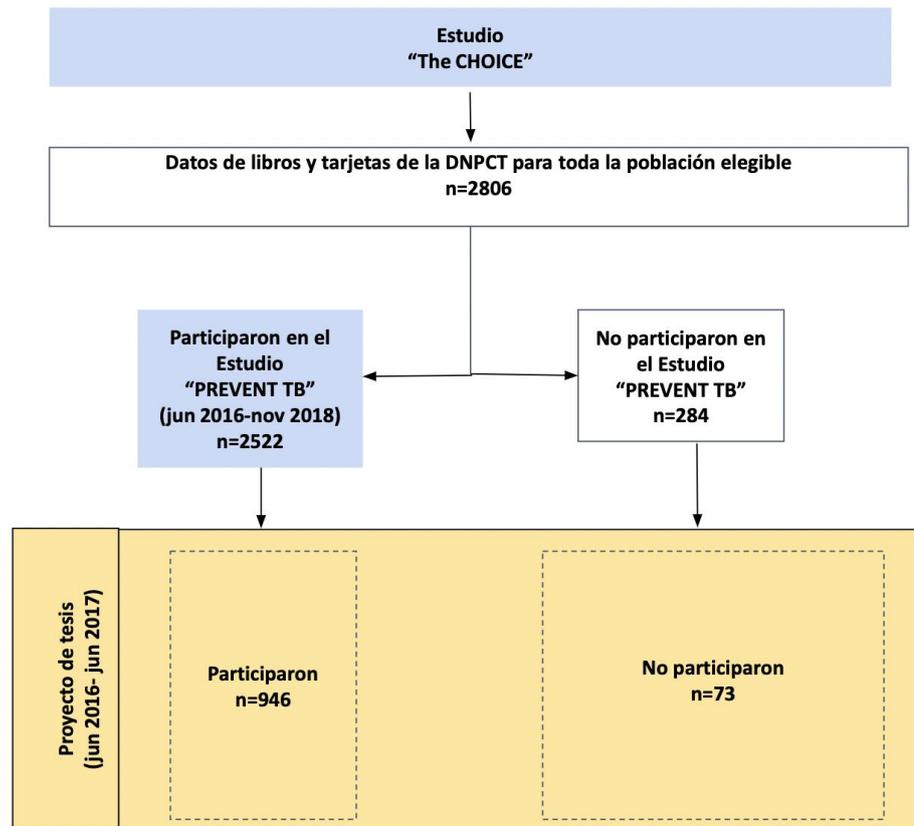


Figura 1: Fuente de datos y flujograma del estudio. Abreviatura: DNPCT: Dirección Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis.

- El estudio “The CHOICE” es un estudio de “métodos mixtos” cuyo objetivo es incrementar el entendimiento sobre la aceptación de participar en el estudio de investigación y experiencias de las personas afectadas por la TB. The CHOICE es solo en personas que no dieron su consentimiento para participar en el estudio “PREVENT TB”, en los mismos 32 centros de salud del Callao.
- El estudio “PREVENT TB” se desarrolló desde junio 2016 hasta noviembre 2018, en la zona de Callao, en 32 centros de salud participantes. En este estudio se encuentra anidada un ensayo clínico llamado CRESIPT, que evalúa una intervención socioeconómica

asignada de manera aleatoria para recibir o no una intervención socioeconómica (33).

El objetivo del estudio madre fue evaluar factores que ayuden a:

- a).Curar la TB a largo plazo.
- b).Encontrar TB en personas de alto riesgo en sus hogares.
- c).Prevenir la TB en los hogares de los pacientes.

Para participar de esta cohorte, se procedió a invitar a todos los pacientes que estuvieron tomando el tratamiento de TB o que iniciaron a tomar tratamiento desde junio 2016 en los 32 centros de salud para que firmen el consentimiento informado y que realicen las siguientes actividades: encuestas al inicio del tratamiento de TB y cada cierto tiempo, medición de peso, talla y pruebas de esputo al inicio y en algunos seguimientos. El proceso de reclutamiento fue realizado por personal exclusivo contratado por el grupo de investigación, incluyéndome, quienes reclutaron a los pacientes en los centros de salud donde tomaban tratamiento de TB o en sus domicilios. Si un paciente rechazaba participar en la cohorte, se le daba un periodo de espera de una semana por si cambiaba de opinión antes de categorizarlo como “no participa” y para tratar de enrolar a los pacientes difíciles de ubicar se empleó la metodología de tratar de contactarlo 3 veces en horarios diferentes (mañana, tarde y/o fin de semana) antes de categorizarlos como “no participa”. Cabe considerar que el reclutamiento no se realizó en horario habitual del personal del Ministerio de Salud (MINSA).

Tamaño de muestra y muestreo

Esta investigación tuvo un tamaño de muestra oportunista, determinado por el tamaño del estudio “PREVENT TB”, por lo que a priori los cálculos del tamaño de la muestra no eran factibles. Se realizó el cálculo de la potencia estadística para evaluar la hipótesis de investigación con el software STATA (Versión 15, StataCorp, College Station, Texas).

Según investigaciones en nuestro contexto local, nuestro grupo de investigación halló que el porcentaje de no éxito del tratamiento de TB es del 17% (34). En mi tesis, la razón entre las personas que no participan ($n=73$) y participan ($n=954$) en mi proyecto tesis es 0.08. Por lo tanto, con la muestra de 1027 participantes y un nivel de significancia de 5%, la potencia estadística calculada fue de 99%.

3.3 Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Mi proyecto de tesis incluyó todos los casos de TB notificados en 32 centros de salud pertenecientes a la red Bonilla, Bepeca y Ventanilla, de la Provincia del Callao, Perú durante el periodo de junio 2016 a junio 2017.

Criterio de exclusión: Se excluyó a los pacientes con error diagnóstico de TB.

3.4 Operacionalización de variables

Se realizó la verificación de datos perdidos en la base de datos, se procedió a recuperar los datos, si no fueron encontrados se creó una categoría de desconocido. Las variables consideradas para mi proyecto de tesis están resumidas en la Tabla 2, y se detallan a continuación.

La tarjeta de tratamiento y libros son fuentes de los datos que nos proporcionan información del episodio de tratamiento del paciente. En la tarjeta se detalla información específica sobre el régimen de tratamiento y adherencia, entre otras variables. En los libros se detallan información demográfica así como los desenlaces de tratamiento de los episodios de todos los pacientes que iniciaron tratamiento en un año específico.

La variable dependiente: Desenlace no exitoso de tratamiento de TB

Es una variable dicotómica (éxito/no éxito) creada a partir del egreso de tratamiento de TB según la tarjeta y/o libros.

Las condiciones de egreso del tratamiento de TB son definiciones operacionales medidos según las definiciones operacionales descritas en la Tabla 1(35).

Tabla 1: Definiciones operacionales de las condiciones de egreso utilizadas. Las definiciones operacionales del MINSA provienen de la norma técnica 2017 (26). Las definiciones operacionales de OMS provienen del documento “Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020” (35).

Definiciones operacionales de las condiciones de egreso	Definición usada	Justificación vs MINSA//OMS
Curado sensible	Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con baciloscopia de esputo negativa en el último mes.	Se utilizó la definición de MINSA.
Curado resistente	Paciente que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con 10 cultivos mensuales negativos consecutivos en los últimos 12 meses del tratamiento programado para casos de TB MDR y TB XDR.	Se utilizó la definición de MINSA.
Fallecido	Paciente que fallece por cualquier razón durante el tratamiento de TB. Incluye a aquel paciente con TB que fallece por cualquier razón antes de iniciar el tratamiento.	Se utilizó la definición de la OMS. Ya que incluye al subgrupo de aquellos que no

		iniciaron tratamiento y este subgrupo es de interés para nuestro análisis.
Fracaso sensible	Paciente con baciloscopia o cultivo de esputo positivo a partir del cuarto mes de tratamiento.	Se utilizó la definición de MINSA.
Fracaso resistente	Paciente que no logra la conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento o en quien se produce reversión bacteriológica después del sexto mes. También se considera como fracaso cuando se demuestra la ampliación de la resistencia, a una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea.	Se utilizó la definición de MINSA.
Pérdida en el seguimiento (Abandono)	Paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa.	Se utilizó la definición de MINSA.

Abreviaturas: TB: Tuberculosis, MDR: Multidrogo resistente, XDR: Extremadamente resistente, MINSA: Ministerio de Salud, OMS:

Organización Mundial de la salud

Para la condición de egreso “Transferido” se consultó con otra fuente de datos para verificar la condición de egreso final en el centro de salud transferido. Además, se incluyó en la categoría “No sabemos condición” a aquellos pacientes que fueron transferidos a otro centro de salud para continuar su tratamiento pero que no conocemos su condición de egreso final a pesar de verificar diferentes fuentes de datos. La variable se dicotomizó en:

Éxito (0) = Pacientes con condición de egreso “Curado” y “Tratamiento completo”.

No éxito (1) = Pacientes con condición de egreso como “Fallecido”, “Fracaso”, “Pérdida en el seguimiento” y “No sabemos condición”.

Para los objetivos secundarios se estratificó la condición de egreso no exitoso en: ‘muerte’ y ‘pérdida en el seguimiento’.

Objetivo secundario 1 “Muerte”

Pacientes con condición de egreso no exitoso “Fallecido” vs. Pacientes con condición de egreso exitoso.

Objetivo secundario 2 “Pérdida en el seguimiento”:

Pacientes con condición de egreso no exitoso “pérdida en el seguimiento” vs. Pacientes con condición de egreso exitoso.

Variable independiente principal : Participación en el estudio de investigación

La variable independiente “Participación en el estudio de investigación” se creó en función de haber participado en la cohorte del estudio madre “PREVENT TB” usando como fuente la presencia de un documento de consentimiento informado escrito firmado. Es una variable categórica dicotómica (sí/no).

Participaron (1) = Persona que aceptó participar en el estudio “PREVENT TB” y en consecuencia firmó el consentimiento informado.

No participaron (0) = Persona que no participó en el estudio “PREVENT TB”.

Covariables:

Se identificaron las variables asociadas para la asociación entre el desenlace no exitoso de tratamiento de TB y la participación en el estudio de investigación en el Gráfico Acíclico Dirigido (DAG) (Figura 2): Edad, sexo, baciloscopía, tipo de TB según localización, tipo de esquema de tratamiento, condición de ingreso, coinfección con VIH, ausencia de contactos e intervención socioeconómica (descritos en la tabla de operacionalización de variables, Tabla 2).

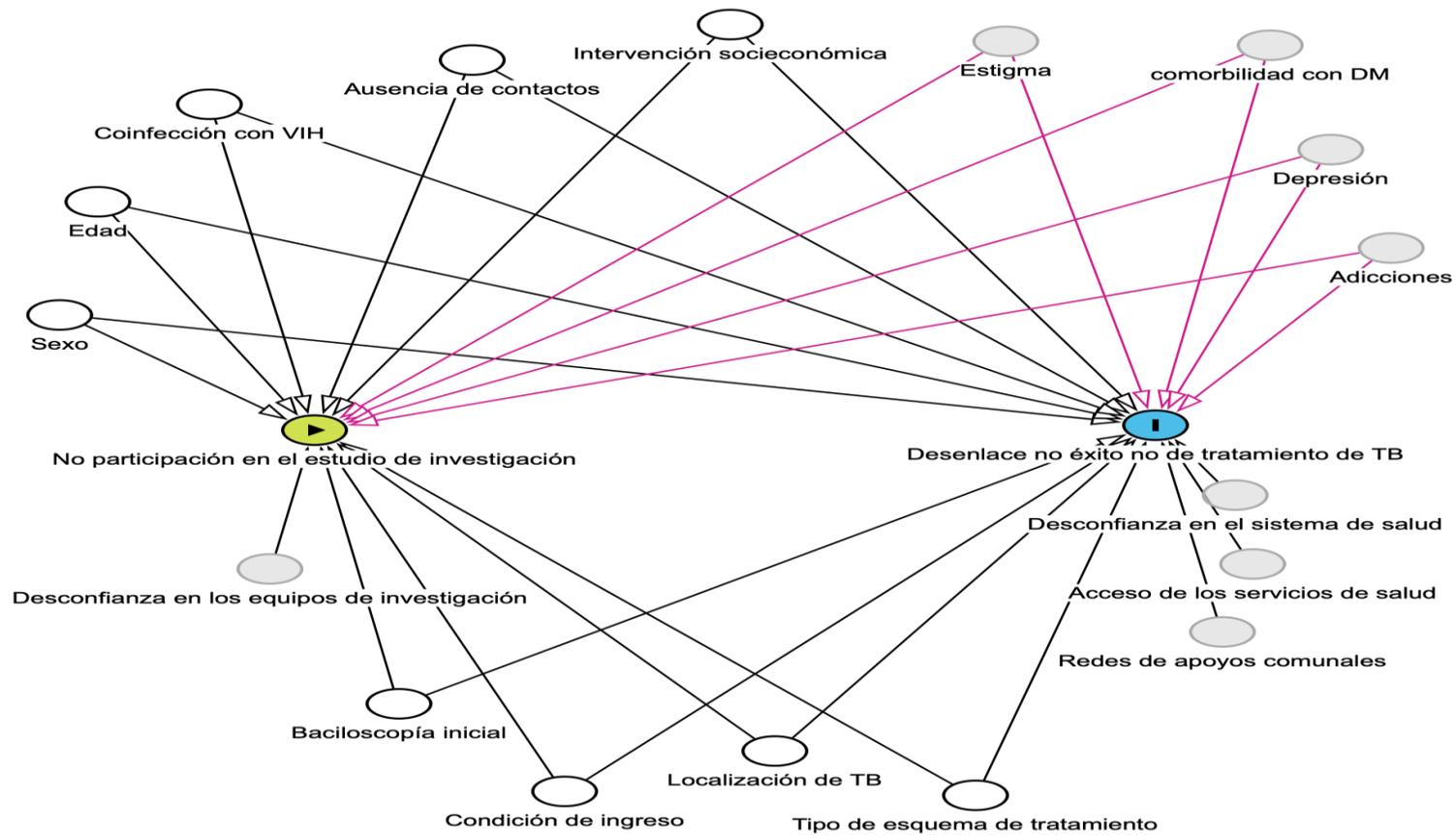


Figura 2: Grafo Acíclico Dirigido (DAG) de la asociación entre la participación en el estudio de investigación y el desenlace no exitoso de tratamiento de TB. Abreviatura DM: Diabetes mellitus, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Tabla 2: Operacionalización de las covariables:

VARIABLE	DEFINICIÓN		VALORES POSIBLES	CRITERIOS DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL			
Edad	Años de vida del paciente.	Años de vida al momento de la entrevista.	0-2	0 De 0 a 18 años 1 De 19 a 59 años 2 Mayores de 60 años	Categórica politémica ordinal
Sexo	Género al que pertenece el paciente.	Género al que pertenece el paciente.	0-1	0 Femenino 1 Masculino	Categórica dicotómica nominal

Baciloscopía	Prueba utilizada para detectar presencia de bacilos.	Prueba utilizada para detectar presencia de bacilos.	0-1	0 Negativo 1 Positivo	Catagórica dicotómica ordinal
Tipo de esquema de tratamiento	La PS (Prueba de sensibilidad) sirve para detectar la resistencia a medicamentos de TB.	Detección de resistencia a medicamentos de TB según resultado MODS.	0-1	0 Primera línea 1 Segunda línea	Catagórica dicotómica dicotómica

Localización de la TB	Tipo de TB según la localización del bacilo en el organismo.	Tipo de TB según la localización del bacilo en el organismo al momento de la entrevista.	0-2	0 Extrapulmonar 1 Pulmonar 2 Desconocido	Categórica politómica nominal
Condición de ingreso	Condición de ingreso según antecedente al programa de TB.	Condición de ingreso según antecedente al programa de TB al momento de la entrevista.	0-4	0 Nuevo 1 Recaída 1 Abandono recuperado 3 Transferencia recibida 4 Desconocido	Categórica politómica nominal

Coinfección con VIH	Paciente con prueba confirmatoria de VIH.	Paciente con prueba confirmatoria de VIH al tamizaje de inicio de tratamiento de TB.	0-2	0 Desconocido 1 No reactivo 2 Reactivo	Categoría politómica nominal
Ausencia de contactos	Contactos del paciente con TB.	Contactos del paciente con TB al momento de iniciar el tratamiento autoreportado por el paciente.	0-1	0 Viviendo solo 1 Con contactos	Categoría dicotómica ordinal

3.5 Procedimientos y técnicas

Obtención de permisos: Para el desarrollo de esta investigación se solicitó permiso al investigador del estudio “PREVENT TB”, para poder realizar un análisis de base secundaria. Adicionalmente se obtuvo la aprobación ética para obtener información de aquellos pacientes que no participaron mediante el estudio “The CHOICE”.

Ubicación y reclutamiento: Para esta investigación se combinó la base de datos de libros/tarjetas de las personas que participaron (firmaron consentimiento informado) del estudio “PREVENT TB” con los datos de las tarjetas de las personas que no participaron en el estudio madre “PREVENT TB” mediante el estudio “The CHOICE”.

Proceso de elegibilidad: No se realizó un proceso de elegibilidad debido a que los participantes fueron definidos por el estudio madre “PREVENT TB”, solo se delimitó el análisis de 1 año de la cohorte “PREVENT TB”. Se realizó análisis de base secundaria, sólo se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

Evaluaciones realizadas: Para mi proyecto de tesis sólo se realizó la limpieza de base de datos proporcionada, creando nuevas variables.

Consideraciones éticas: Al ser un análisis secundario de datos, no se tuvo contacto alguno con sujetos humanos. Por lo que los posibles riesgos para los sujetos del análisis de esta investigación fueron mínimos y fueron relacionados

principalmente a una brecha en la confidencialidad. Sin embargo, al tener datos anónimos, esto no fue un riesgo.

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) previamente a su ejecución. Con el fin de analizar la información de las personas que no participan, se solicitó permisos al comité de ética en el estudio llamado "The CHOICE", el cual permitió el análisis de los datos operacionales del programa de TB nacional de aquellos que no participaron en el estudio de investigación. Adicionalmente, la base proporcionada del estudio madre para el análisis secundario de datos, solo tuvo algunos identificadores como código del proyecto, DNI y no se obtuvieron nombres que permitieran identificar a los participantes.

3.6 Plan de análisis

Para el análisis de datos se utilizó el software STATA (Versión 18, StataCorp, College Station, Texas). Todas las pruebas fueron de dos colas, y $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Todo el documento se reportó según 2 cifras significativas, excepto por los valores 'p' que estuvieron lejos del umbral de 0,05, que por convención se indican en solo 1 cifra significativa al ser aproximaciones.

Se realizó el análisis descriptivo reportando frecuencias absolutas y relativas, ya que todas las variables incluidas fueron de naturaleza categórica. Estas variables fueron representadas en el DAG, considerando que para el presente análisis se incluyeron sólo las variables producto del

estudio “PREVENT TB”(Figura 2). La prueba de hipótesis utilizada fue la prueba de Chi-cuadrado de acuerdo a las naturaleza de las variables y luego de haber evaluado los supuestos.

Para el análisis bivariado se utilizó la regresión de Poisson con varianzas robustas mediante modelos lineales generalizados (GLM) para reportar la razón de prevalencia (RP). Los análisis de regresión se ajustaron por clusters (conglomerado) (siendo el cluster la variable centro de salud) para obtener una estimación de varianza robusta que se ajusta a la correlación dentro del cluster, ya que existen diferencias geográficas entre la población estudiada, y diferentes centros de salud que podrían afectar la variable dependiente del estudio.

Para el análisis de regresión logística múltiple se realizó un análisis de GLM ajustado por otras variables independientes potencialmente confusoras que también predicen la variable dependiente. Los análisis de regresión se ajustaron por los mismos clusters .

En las tablas se presentó un modelo de regresión múltiple A en el cual se incluyeron todas las variables independientes según el modelo epidemiológico. También se presentó un modelo de regresión múltiple B en el cual se incluyeron sólo aquellas variables significativas mediante el proceso de anidamiento de variables mediante selección *Forward*, hasta encontrar el mejor modelo que cumpla con el principio de parsimonia.

III. RESULTADOS

Caracterizando la población que no participa:

De 1027 personas elegibles (entre la población que participa y no participa), el 76% (778/1027) tuvo un desenlace de tratamiento de TB exitoso y el 24% (249/1027) tuvo un desenlace no exitoso del tratamiento de TB. El 93% (954/1027) participó en el estudio de investigación y el 7.1% (73/1027) no participó del estudio de investigación. Entre la población que no participó (n=73), el 51% (37/73) tuvo un desenlace no exitoso de tratamiento de TB. Entre los pacientes que no tuvieron éxito en el tratamiento de TB, el 44% (34/77) fueron diagnosticados con VIH, el 40% (94/232) se encontraban viviendo solo y el 57% (54/94) fueron pacientes que previamente abandonaron el tratamiento de TB. (Ver tabla 3).

Sobre las condiciones de egreso en aquellos participaron (n=954) fueron: el 40% (378/954) se curó, el 38% (364/954) completó el tratamiento, el 18% (168/954) se perdió en el seguimiento, el 3.4% (32/954) falleció, el 0.42% (4/954) fracasó al tratamiento y no sabemos la condición final de su tratamiento del 0.8% (8/954). (Ver figura 3).

Análisis principal

En la prueba de hipótesis de Chi² se observa que, en la población de pacientes que reciben tratamiento de TB, la proporción de personas con un desenlace no exitoso del tratamiento de TB en aquellos que no participaron en el estudio de investigación es diferente con respecto a los que participan en el estudio de investigación ($p < 0.001$). (Ver Tabla 3).

Tabla 3 : La asociación entre la participación en un estudio de investigación (variable independiente) y el desenlace no exitoso del tratamiento de TB (variable dependiente) en la población de Callao, en el periodo Junio 2016 - Junio 2017. Análisis descriptivo, bivariado y de regresión múltiple ajustado por confusores es mostrado.

Variables	Total N (%)	Desenlace de tratamiento antituberculosis		Valor de p*	Análisis bivariado**			Regresión múltiple A***			Regresión múltiple B****		
		Éxito	No éxito		RP	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p
		n (%)	n (%)										
Total	1027 (100)	778 (76)	249 (24)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Participación													
Si	954 (93)	742 (78)	212 (22)	<0.001	Ref			Ref			Ref		
No	73 (7.1)	36 (49)	37 (51)		2.3	1.9 - 2.8	<0.001	1.7	1.3 - 2.1	<0.001	1.7	1.3 - 2.2	<0.001
Sexo													
Femenino	354 (34)	288 (81)	66 (19)	0.002	Ref			Ref					
Masculino	673 (66)	490 (73)	183(27)		1.5	1.1 - 2.0	0.02	1.3	1.0 - 1.8	0.06			
Edad													
<18	87 (8.5)	78 (90)	9 (10)	0.006	Ref			Ref					
18-59	786 (77)	584 (74)	202 (26)		2.5	1.4 - 4.3	0.001	1.9	1.2 - 3.1	0.01			
>60	154 (14)	116 (75)	38 (25)		2.4	1.2 - 4.6	0.009	1.8	0.98 - 3.2	0.06			
Coinfección con VIH													
Desconocido	82 (8.0)	34 (42)	48 (58)	<0.001	3.0	2.4 - 3.9	<0.001	1.9	1.4 - 2.5	<0.001	1.8	1.4 - 2.4	<0.001
No reactivo	868 (85)	701 (81)	167 (19)		Ref			Ref			Ref		
Reactivo	77 (7.5)	43 (56)	34 (44)		2.3	1.6 - 3.4	<0.001	1.9	1.3 - 2.6	0.001	2.0	1.4 - 2.9	<0.001
Ausencia de contactos													
Viviendo solo	232 (23)	138 (60)	94 (40)	<0.001	2.1	1.7 - 2.6	<0.001	1.4	1.1 - 1.8	0.007	1.4	1.1-1.8	0.002
Con contactos	795 (77)	640 (81)	155 (19)		Ref			Ref			Ref		
Condición de ingreso													
Nuevo	822 (80)	664 (81)	158 (19)	<0.001	Ref			Ref			Ref		
Recaída	105 (10)	70 (67)	35 (33)		1.7	1.3 - 2.4	0.001	1.5	1.1 - 2.0	0.005	1.6	1.2 - 2.1	0.003
Abandono recuperado	94 (9.2)	40 (43)	54 (57)		3	2.4 - 3.8	<0.001	1.9	1.4 - 2.4	<0.001	2.0	1.6 - 2.6	<0.001
Desconocido	6 (0.6)	4 (67)	2 (33)		1.7	0.60 - 5.0	0.3	0.73	0.19- 2.8	0.6	0.82	0.24 - 2.8	0.8
Baciloscopia inicial													
Negativo	481 (47)	356 (74)	125 (26)	0.2	1.14	0.88 - 1.5	0.3	0.96	0.76 - 1.2	0.7			
Positivo	546 (53)	422 (77)	124 (23)		Ref			Ref					
Tipo de TB según localización													
Pulmonar	888 (87)	671 (76)	217 (24)	0.7	1.06	0.78 - 1.4	0.7	0.92	0.73 - 1.2	0.5			
Extrapulmonar	139 (13)	107 (77)	32 (23)		Ref			Ref					
Tipo de esquema de tratamiento													
Primera línea	871 (85)	697 (80)	174 (20)	<0.001	Ref			Ref			Ref		
Segunda línea	156 (15)	81 (52)	75 (48)		2.41	1.9 - 3.0	<0.001	1.6	1.3 - 2.1	<0.001	1.6	1.3 - 2.0	<0.001
Intervención socioeconómica													
Sin intervención	670 (65)	492 (73)	178 (27)	0.02	1.34	1.0 - 1.9	0.06	1.2	0.91- 1.5	0.2			
Con intervención	357 (35)	286 (80)	71 (20)		Ref			Ref					

Abreviaturas: TB:Tuberculosis, VIH: Virus de Inmuno Deficiencia Humana, PS:Prueba de sensibilidad. IC95%:Intervalo de confianza al 95% , RP: Razón de prevalencia, RPa:Razón de prevalencia ajustado. REF: Ctegoría de referencia.

*Prueba de hipótesis Chi2.

**Modelo de regresión GLM de las variables independientes con la variable dependiente, sin ajustar por confusores.

***Modelo epidemiológico. Modelo de regresión GLM ajustado por sexo, edad,coinfeción con VIH, ausencia de contactos, condición de ingreso, baciloscopia inicial, tipo de TB según localización, tipo de esquema de tratamiento, intervención socioeconómica y participación con estimación sandwich de la varianza ajustado por 32 clusters.

****Modelo parsimónico. Modelo de regresión GLM ajustado por coinfección con VIH, ausencia de contactos, condición de ingreso, tipo de esquema de tratamiento y participación con estimación sandwich de la varianza ajustado por 32 clusters.

† IC muy pequeño para ser reportado.

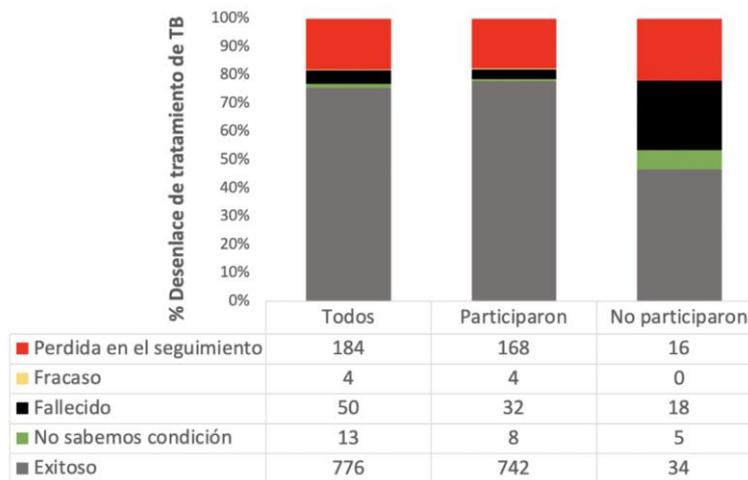


Figura 3. Distribución de las condiciones de egreso del tratamiento de Tuberculosis (TB). Se muestran las condiciones de egreso del tratamiento de TB entre la población que participó y no participó en el estudio de investigación.

En el análisis de regresión bivariado se observa que, los pacientes que no participan en el estudio de investigación tienen 2.3 veces más probabilidad de presentar un desenlace no exitoso en el tratamiento de TB en comparación a la población que sí acepta participar (RP:2.3, IC95%:1.9-2.8, $P < 0.001$). (Ver Tabla 3).

En el análisis de regresión logística múltiple según un enfoque epidemiológico (modelo A) se observa que, los pacientes que no participan en el estudio de investigación tienen 1.7 veces más probabilidad de presentar un desenlace no exitoso en el tratamiento de TB en comparación a la población que si acepta participar ajustado por sexo, edad, coinfección con VIH, viviendo solo, condición de ingreso, baciloscopía inicial, TB según localización, tipo de esquema de tratamiento y haber recibido la intervención socioeconómica (RPa:1.7, IC95%: 1.3-2.1, $P < 0.001$). (Ver Tabla 4).

En el análisis de regresión logística múltiple según un enfoque parsimonioso (modelo B) se observa que, los pacientes que no participan en el estudio de investigación tienen un 1.7 veces de probabilidad de presentar un desenlace no exitoso en el tratamiento de TB en comparación a la población que si acepta participar ajustado por sexo, coinfección con VIH, ausencia de contactos, condición de ingreso, baciloscopía inicial, TB según localización y tipo de TB según cepa y/o resistencia ajustado por status VIH, viviendo solo, condición de ingreso y tipo de esquema de tratamiento (RPa:1.7, IC95%:1.3-2.2, P<0.001). (Ver Tabla 4).

Análisis de mortalidad

De la población que murió y la que tuvo éxito en el tratamiento (n=827), el 6.2% (52/827) murió y el 94% (776/827) tuvo un tratamiento exitoso de TB. El 33% (17/52) de los pacientes que no participaron en el estudio de investigación fallecieron versus 4.3% (33/775) de los pacientes que sí participaron.

En la prueba de hipótesis de Chi² se observa que, en la población de pacientes que recibieron tratamiento de TB, la proporción de personas que fallecen y que no participa en el estudio de investigación es diferente con respecto a los que participan en el estudio de investigación (p<0.001). (Ver Tabla 4).

En el análisis de regresión bivariado se observa que, los pacientes que no participaron en el estudio de investigación tuvo 8.1 veces la probabilidad

de morir en comparación a la población que participó (RP:8.1, IC95%:4.9-13, P<0.001).(Ver Tabla 4).

En el análisis de regresión logística múltiple según un enfoque epidemiológico (modelo A) se observa que, los pacientes que no participan en el estudio de investigación tienen 4.4 veces la probabilidad de morir en comparación a la población que si participo ajustado por sexo, edad, coinfección con VIH, viviendo solo, condición de ingreso, baciloscopía inicial, TB según localización y tipo de esquema de tratamiento y recibir la intervención socioeconómica (RPa:4.4, IC95%: 2.4-8.1, P<0.001). (Ver Tabla 4).

En el análisis de regresión logística múltiple según un enfoque parsimonioso (modelo B) se observa que, los pacientes que no participan en el estudio de investigación tuvo 4.2 veces la probabilidad de morir en comparación a la población que participó ajustado por sexo, edad, coinfección con VIH y tipo de esquema de tratamiento (RPa:4.17, IC95%: 2.2-7.9, P<0.001). (Ver Tabla 4).

Análisis de pérdida en el seguimiento

De la población total que se perdió en el seguimiento y tuvieron éxito en el tratamiento (n=959), el 19% (183/959) se perdió en el seguimiento y el 81% (776/959) tuvieron un tratamiento exitoso de TB.

El 32% (16/183) de los pacientes que no participaron en el estudio de investigación se perdió en el seguimiento versus 18% (167/183) de los paciente que participaron.

Tabla 4 : La asociación entre la participación en un estudio de investigación (variable independiente) y el desenlace no exitoso del tratamiento de TB de muerte (variable dependiente) en la población de Callao, en el periodo Junio 2016 - Junio 2017. Análisis descriptivo, bivariado y de regresión múltiple ajustado por confusores asociados con la variable muerte.

Variables	Total N (%)	Muerte VS Exito		Valor de p*	Análisis bivariado**			Regresión múltiple A***			Regresión múltiple B****		
		Muerte N (%)	Exito N (%)		RP	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p
Total	827 (100)	51 (6.2)	776 (94)		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Participación													
Si	776 (94)	34 (4.3)	742 (96)	<0.001	Ref			Ref			Ref		
No	51 (6.3)	17 (35)	34 (65)		8.1	4.9 - 13	<0.001	4.4	2.4 - 8.1	0.001	4.2	2.2 - 7.9	<0.001
Sexo													
Femenino	302 (37)	15 (5.0)	287 (95)	0.3	Ref			Ref					
Masculino	525 (63)	36 (6.9)	489 (93)		1.4	0.72 - 2.6	0.30	1.5	0.87 - 2.5	0.1			
Edad													
<18	80 (10)	2 (2.5)	78 (97)	<0.001	Ref			Ref			Ref		
18-59	610 (74)	27 (4.4)	583 (96)		1.8	0.50 - 6.9	0.4	0.7	0.19 - 2.5	0.6	0.92	0.25 - 3.4	0.9
>60	137 (16)	22 (16)	115 (84)		6.4	1.5 - 27	0.010	2.8	0.90 - 8.6	0.08	3.4	1.1 - 11	0.04
Coinfección con VIH													
Desconocido	50 (6.1)	16 (32)	34 (68)	<0.001	10	6.4 - 16	<0.001	3.8	1.9 - 7.7	<0.001	3.9	2.1 - 7.4	<0.001
No reactivo	722 (87)	23 (3.2)	699 (97)		Ref			Ref			Ref		
Reactivo	55 (6.7)	12 (22)	43 (78)		6.8	3.2 - 15	<0.001	10	4.4 - 23	<0.001	9.20	4.3 - 19	<0.001
Ausencia de contactos													
Viviendo solo	160 (19)	23 (14)	137 (86)	<0.001	3.4	2.1 - 5.5	<0.001	1.8	1.0 - 3.0	0.05			
Con contactos	667 (81)	28 (4.2)	639 (96)		Ref			Ref					
Condición de ingreso													
Nuevo	693 (84)	31 (4.5)	662 (96)	<0.001	Ref			Ref					
Recaída	80 (9.7)	10 (12)	70 (88)		2.8	1.6 - 5.1	0.001	2.0	0.97 - 4.1	0.06			
Abandono recuperado	50 (6.1)	10 (20)	40 (80)		4.5	2.6 - 7.7	<0.001	2.60	1.3 - 4.9	0.006			
Desconocido	4 (0.48)	0 (0)	4 (100)		†	†	<0.001	†	†	<0.001			
Baciloscoopia inicial													
Negativo	382 (46)	28 (7.3)	354 (93)	0.2	1.4	0.66 - 3.1	0.4	0.54	0.25 - 1.2	0.1			
Positivo	445 (54)	23 (5.2)	422 (95)		Ref			Ref					
Tipo de TB según localización													
Pulmonar	708 (86)	39 (5.5)	669 (94)	0.06	0.55	0.30 - 0.99	0.05	0.45	0.24 - 0.86	0.02			
Extrapulmonar	119 (14)	12 (10)	107 (89)		Ref			Ref					
Tipo de esquema de tratamiento													
Primera línea	728 (88)	33 (4.5)	695 (96)	<0.001	Ref			Ref			Ref		
Segunda línea	99 (12)	18 (18)	81 (82)		4.0	2.3 - 7.1	<0.001	1.8	1.1 - 2.8	0.01	2.6	1.8 - 3.6	<0.001
Intervención socioeconómica													
Sin intervención	525 (64)	34 (6.5)	491 (93)	0.6	1.2	0.69 - 1.9	0.60	0.72	0.45 - 1.2	0.2			
Con intervención	302 (36)	17 (5.6)	285 (94)		Ref			Ref					

Abreviaturas: TB:Tuberculosis, VIH: Virus de Inmuno Deficiencia Humana, PS:Prueba de sensibilidad. IC95%:Intervalo de confianza al 95% , RP: Razón de prevalencia, RPa:Razón de prevalencia ajustado. REF: Ctegoría de referencia.

*Prueba de hipótesis Chi2.

**Modelo de regresión GLM de las variables independientes con la variable dependiente, sin ajustar por confusores.

***Modelo epidemiológico. Modelo de regresión GLM ajustado por sexo, edad,coinfeción con VIH, ausencia de contactos, condición de ingreso, baciloscofia inicial, tipo de TB según localización, tipo de esquema de tratamiento, intervención socioeconómica y participación con estimación sandwich de la varianza ajustado por 32 clusters.

****Modelo parsimónico. Modelo de regresión GLM ajustado por edad, coinfección con VIH, tipo de esquema de tratamiento y participación con estimación sandwich de la varianza ajustado por 32 clusters.

† IC muy pequeño para ser reportado.

En la prueba de hipótesis de Chi² se observa que, en la población de pacientes que reciben tratamiento de TB, la proporción de personas que se perdió en el seguimiento y que no participaron en el estudio de investigación es diferente con respecto a los que participan en el estudio de investigación ($p < 0.001$). (Ver Tabla 5).

En el análisis de regresión bivariado se observa que, los pacientes que no participan en el estudio de investigación tiene 1.7 veces la probabilidad de perderse en el seguimiento en comparación a la población que sí acepta participar (RP:1.7, IC 95%: 1.3-2.4, $P < 0.001$). (Ver Tabla 5).

En el análisis de regresión logística múltiple según un enfoque epidemiológico (modelo A) se observa que, las covariables tipo de esquema de tratamiento y recibir la intervención socioeconómica son predictoras para que el participante se pierda en el seguimiento ($p < 0.001$). (Ver Tabla 5).

En el análisis de regresión logística múltiple según un enfoque parsimónico (modelo B) se observa que, los pacientes que no participan en el estudio de investigación tienen 1.5 veces la probabilidad de perderse en el seguimiento en comparación a la población que sí acepta participar ajustado por sexo, ausencia de contactos y tipo de esquema de tratamiento (RPa:1.5, IC 95%: 1.0-2.2, $P < 0.001$). (Ver Tabla 5).

Tabla 5: La asociación entre la participación en un estudio de investigación (variable independiente) y el desenlace no exitoso del tratamiento de TB de pérdida en el seguimiento (variable dependiente) en la población de Callao, en el periodo Junio 2016 - Junio 2017. Análisis descriptivo, bivariado y de regresión múltiple ajustado por confusores asociados con la pérdida en el seguimiento.

Variables	Total N (%)	Pérdida en el seguimiento VS éxito		Valor de p*	Análisis bivariado**			Regresión múltiple A***			Regresión múltiple B****		
		Pérdida en el seguimiento N (%)	Éxito N (%)		RP	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p
Total	959 (100)	183 (19)	776 (81)										
Participación				0.02	Ref			Ref			Ref		
Sí	909 (95)	167 (18)	742 (82)		1.7	1.3 - 2.4	0.001	1.4	0.99 - 2.1	0.07	1.5	1.0 - 2.2	0.05
No	50 (5.2)	16 (32)	34 (68)										
Sexo				0.002	Ref			Ref			Ref		
Femenino	333 (35)	46 (14)	287 (86)		1.6	1.1 - 2.2	0.007	1.4	1.0 - 1.8	0.06	1.4	1.0 - 1.9	0.05
Masculino	626 (65)	137 (22)	489 (78)										
Edad				<0.001	Ref			Ref			Ref		
<18	85 (8.9)	7 (8.2)	78 (92)		2.7	1.3 - 5.5	0.007	2.2	1.1 - 4.2	0.02	2.2	1.1 - 4.2	0.02
18-59	747 (78)	164 (22)	583 (78)		1.2	0.49 - 2.7	0.8	1.1	0.50 - 2.5	0.8	1	0.48 - 2.3	0.9
>60	127 (13)	12 (10)	115 (90)										
Coinfección con VIH				<0.001	2.6	1.8 - 3.7	<0.001	1.8	1.2 - 2.6	0.004			
Desconocido	59 (6.2)	25 (42)	34 (58)		Ref			Ref					
No reactivo	837 (87)	138 (17)	699 (83)		1.9	1.2 - 3.1	0.009	1.4	0.86 - 2.4	0.2			
Reactivo	63 (6.6)	20 (32)	43 (78)										
Ausencia de contactos				<0.001	1.9	1.4 - 2.5	<0.001	1.3	1.0 - 1.7	0.09	1.4	1.1 - 1.9	0.01
Viviendo solo	196 (20)	59 (30)	137 (70)		Ref			Ref			Ref		
Con contactos	763 (80)	124 (16)	639 (83)										
Condición de ingreso				<0.001	Ref			Ref			Ref		
Nuevo	781 (81)	119 (15)	662 (85)		1.5	1.0 - 2.3	0.04	1.4	1.0 - 1.9	0.09	1.3	0.91 - 1.9	0.1
Recaída	91 (10)	21 (23)	70 (77)		3.4	2.6 - 4.3	<0.001	2	1.5 - 2.8	<0.001	2.2	1.6 - 3.0	<0.001
Abandono recuperado	82 (8.6)	42 (51)	40 (59)		1.3	0.20 - 8.7	0.8	0.52	0.052 - 5.0	0.6	0.7	0.080 - 6.0	0.7
Desconocido	5 (0.5)	1 (20)	4 (80)										
Baciloscopia inicial				0.5	1.1	0.82 - 1.5	0.5	1.1	0.85 - 1.4	0.5			
Negativo	443 (46)	89 (20)	354 (80)		Ref			Ref					
Positivo	516 (54)	94 (18)	422 (82)										
Tipo de TB según localización				0.04	1.6	1.1 - 2.5	0.02	1.3	0.89 - 2.0	0.2			
Pulmonar	837 (87)	168 (20)	669 (80)		Ref			Ref					
Extrapulmonar	122 (13)	15 (12)	107 (88)										
Tipo de esquema de tratamiento				<0.001	Ref			Ref			Ref		
Primera línea	825 (86)	130 (16)	695 (84)		2.5	1.9 - 3.3	<0.001	1.7	1.3 - 2.4	<0.001	0.52	0.41 - 0.71	<0.001
Segunda línea	134 (14)	53 (40)	81 (60)										
Intervención socioeconómica				0.007	1.5	1.1 - 2.0	0.02	1.3	0.9 - 1.8	0.07			
Sin intervención	626 (65)	135 (22)	491 (78)		Ref			Ref					
Con intervención	333 (35)	48 (14)	285 (86)										

Abreviaturas: TB: Tuberculosis, VIH: Virus de Inmuno Deficiencia Humana, PS: Prueba de sensibilidad. IC95%: Intervalo de confianza al 95%, RP: Razón de prevalencia, RPa: Razón de prevalencia ajustado. REF: Categoría de referencia.

*Prueba de hipótesis Chi².

**Modelo de regresión GLM de las variables independientes con la variable dependiente, sin ajustar por confusores.

***Modelo epidemiológico. Modelo de regresión GLM ajustado por sexo, edad, coinfección con VIH, ausencia de contactos, condición de ingreso, baciloscopia inicial, tipo de TB según localización, tipo de esquema de tratamiento, intervención socioeconómica y participación con estimación sandwich de la varianza ajustado por 32 clusters.

Análisis post-hoc:

Además, quisimos evaluar el momento en que se producen los resultados adversos, por ejemplo la muerte que se produce el primer día de tratamiento puede ser peor que la muerte en el penúltimo día de tratamiento, especialmente porque el tratamiento de la TB puede llevar años. Por lo que, se realizaron figuras de Kaplan Meier para poder observar cuándo ocurren resultados adversos en el análisis del tiempo transcurrido hasta el evento.

Se observa gráficamente que los desenlaces no exitosos, incluso la muerte y pérdida en el seguimiento se presentan en los primeros meses de tratamiento de TB.

Proporción de tratamiento no exitoso. En el gráfico de Kaplan Meier se observa que aquellas personas que no participaron en el estudio de investigación tuvieron mayor probabilidad de presentar un tratamiento de TB no exitoso en comparación a aquellos que participaron del estudio de cohorte (51% versus 22%) (Ver Figura 4).

% de muerte. En el gráfico de Kaplan Meier se observa que aquellas personas que no participaron en el estudio de investigación tuvieron mayor probabilidad de fallecer en comparación a aquellos que participaron del estudio de cohorte (33% versus 4.3%) (Ver Figura 5).

% de pérdida en el seguimiento . En el gráfico de Kaplan Meier que aquellas personas que no participaron en el estudio de investigación tuvieron mayor probabilidad de perderse en el seguimiento en comparación a aquellos que participaron en el estudio de cohorte (32% versus 18%). (Ver Figura 6).

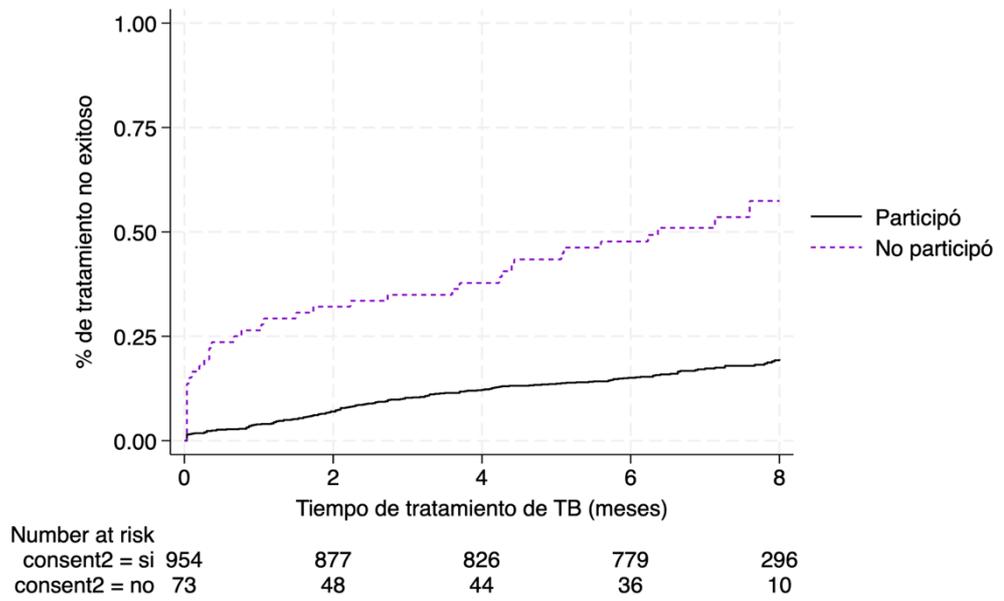


Figura 4: Curva de sobrevida sobre el porcentaje de tratamiento no exitoso de TB entre la población que participó y no participó en el estudio de investigación.

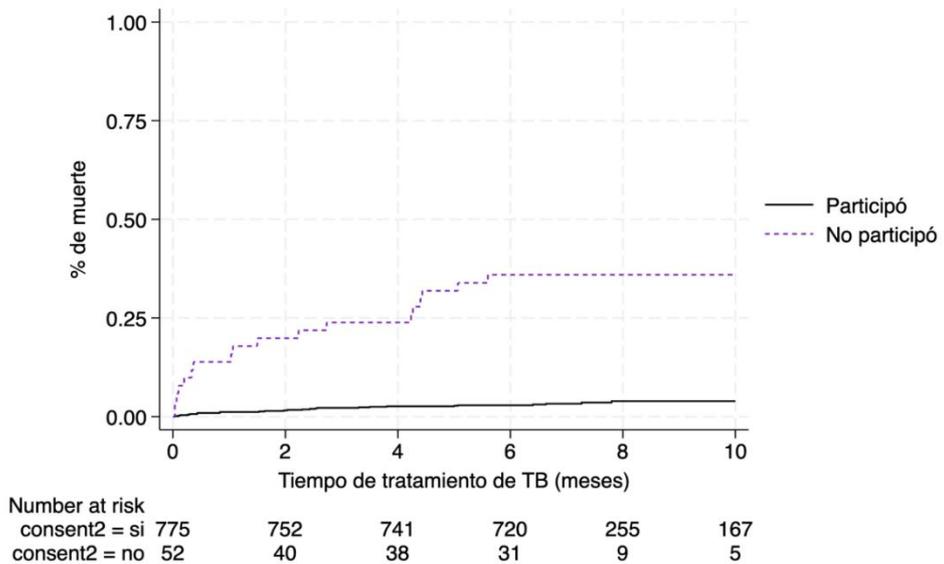


Figura 5: Curva de sobrevida sobre el porcentaje de muerte entre la población que participó y no participó en el estudio de investigación.

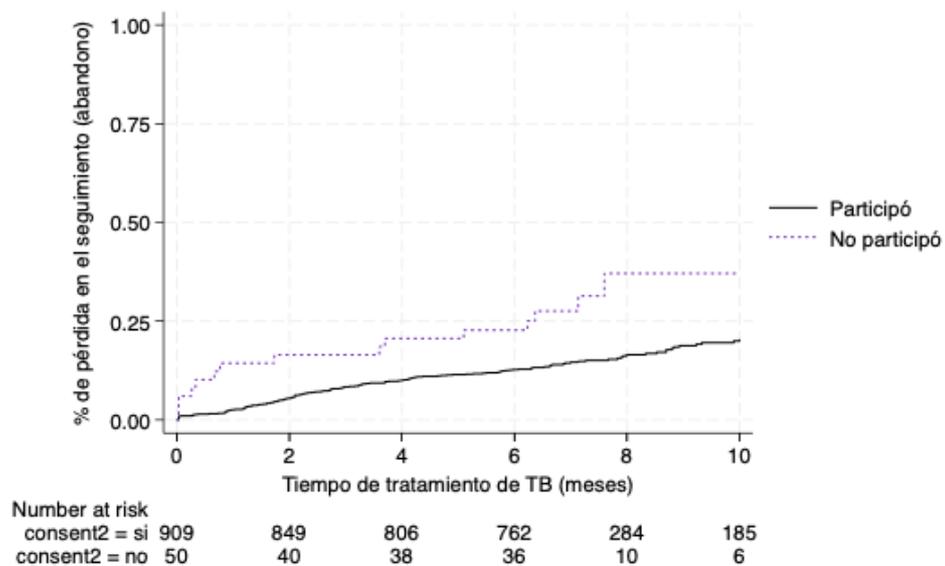


Figura 6: Curva de sobrevivencia sobre el porcentaje de pérdidas en el seguimiento (abandono) entre la población que participó y no participó en el estudio de investigación.

IV. DISCUSIÓN

Las personas que no participan en los estudios de investigación no suelen ser considerados en los análisis de los estudios y por ende sus características no son reportadas. Este estudio demuestra que las personas que iniciaron tratamiento para TB y no participan en el estudio de investigación presentan mayor probabilidad de tener un tratamiento no exitoso. Estos resultados apoyan nuestra hipótesis de que aquellos pacientes que no participaban en el estudio de investigación presentaban con mayor frecuencia resultados desfavorables o no exitosos del tratamiento de TB como fracaso, pérdida en el seguimiento y muerte.

La investigación en salud genera un impacto en sus participantes, no solo al momento de reportar y publicar los hallazgos, sino cómo seleccionamos a los

participantes y que esta selección también influyen de manera positiva o negativa en los desenlaces incluso desde la fase inicial de los estudios de investigación como es el enrolamiento de los participantes a través del consentimiento informado sobretodo en estudios comunitarios.. Muchos estudios reportan las razones por las que los pacientes no desean participar de estos estudios de investigación.

El consentimiento informado brinda a los participantes el derecho a decidir de una manera informada si desean o no participar de estos estudios de investigación a los que son invitados (10).

Las publicaciones en revistas científicas muestran resultados en base a datos de la población que participa. La población que no participa de los estudios de investigación presentan características diferentes a la población participante y ameritan ser reportados en la metodología o en las limitaciones de los estudios (22). Las guías internacionales existentes como CONSORT 2010 y STROBE para el reporte de sus ensayos clínicos y estudios observacionales respectivamente, deberían establecer parámetros para poder reportar este sesgo de participación adecuadamente respecto a la participación, como: población elegible, población intervenida, población que rechaza y población no ubicada, para que se reporten de una manera estandarizada (37,38). Estos cambios en el reporte de resultados ayudarían a la comunidad científica a tomar decisiones acertadas y poder trabajar con poblaciones con mayores riesgos que no son identificadas.

Los resultados no exitosos al tratamiento de TB son ampliamente descritos en los perfiles epidemiológicos de cada país según la OMS. En el Perú la proporción de éxito del tratamiento de TB sensible en casos nuevos y recaídas es de 85% y en el tratamiento de TB-MDR (multidrogoresistente) o TB-RR (resistente a rifampicina) que iniciaron tratamiento de segunda línea es de 62%. Entre ellos, los factores de riesgo para pérdida en el seguimiento en esta población se encuentra la percepción del paciente de un tratamiento prolongado, efectos adversos y la mejoría de síntomas (39). En el análisis de nuestro estudio también se encontró resultados relacionados en el que los pacientes que recibe tratamiento de segunda línea porque son TB-MDR o TB-RR tienen mayores desenlaces no exitosos del tratamiento de TB, especialmente en aquellos que no participan en estudios de investigación. En un estudio en Etiopía sobre desenlaces de tratamiento de TB, encontraron que el 91% tuvo un tratamiento exitoso y el 9% tuvo un tratamiento no exitoso que incluye muerte y fracaso al tratamiento (40). En nuestro análisis, que incluye pacientes que reciben tratamiento de primera y segunda línea, en el Callao, Perú, encontramos que el 24% de los pacientes participantes no tuvieron éxito al tratamiento. La proporción que no tuvo éxito al tratamiento fue mayor entre aquellos que no participaron en el estudio de investigación (15%). Estudios demuestran que, incluso las personas que completan el tratamiento de TB, tienen 3 veces más probabilidades de tener una muerte prematura en comparación con las personas que nunca han tenido TB (41,42). Aunque muchos estudios reportan resultados no exitosos o adversos al tratamiento, estos son pobremente descritos (43,44).

El monitoreo de los factores de riesgo para desenlaces del tratamiento de TB no exitosos como pérdida en el seguimiento, fracaso y muerte, se ha convertido en la principal herramienta epidemiológica para poder contribuir con indicadores nacionales del control de TB (3,45). Los avances en el campo de la TB son gigantes, pero aún no son suficientes. El diagnóstico y el tratamiento proporcionados por los programas nacionales de TB (como en Perú) han disminuido las muertes, pero el esfuerzo logrado no es suficiente para alcanzar la meta de fin a la TB de la OMS (1). Además, los avances en el diagnóstico de esta enfermedad infecciosa, como las pruebas moleculares Xpert MTB/RIF, no han tenido un impacto detectable en la mortalidad (24,46). Por lo que se requieren otras estrategias para prevenir la mortalidad por TB. Las curvas de Kaplan Meier reportadas en este estudio, muestran claramente el riesgo de mortalidad entre aquellos que no participan de los estudios de investigación y específicamente en aquellos que no fueron ubicados para invitarlos a participar. Además, otros estudios reportan que los pacientes con TB-MDR tienen mayor probabilidad de ser perdidos en el seguimiento (47), tal como se demuestra en este estudio mediante la variable tipo de esquema de tratamiento de segunda línea (que en su mayoría son inyectables en Perú en el 2017).

Las comorbilidades son una de las más grandes barreras que se tiene para el control de la enfermedad de TB, sobre todo el VIH y la diabetes (48). Un paciente viviendo con VIH tiene mayor riesgo a una estancia hospitalaria prolongada que favorece a la sobreinfección con otras enfermedades

infecciosas y puede afectar la adherencia al tratamiento de TB (49). Además presentan un mayor riesgo de resistencia a isoniacida y rifampicina (40,50,51). En nuestro estudio encontramos que la coinfección con VIH del paciente está asociado a presentar mayores resultados no exitosos del tratamiento de TB. Convivir con VIH afecta la calidad de vida de las personas. Un estudio realizado en México reportó que la adherencia al tratamiento antirretroviral estuvo asociada con evitar comportamientos depresivos y con ausencia de adicciones (52).

El soporte familiar e incluso social contribuye a la buena adherencia del tratamiento de TB (53). En este estudio se exploró la variable en su forma dicotómica: viviendo solo o con contactos, el cual nos dio un panorama global para poder identificar si el paciente por lo menos contaba con un familiar en casa que pudiera o no proveer apoyo durante su tratamiento al momento de iniciar con este. Varios estudios sugieren que para tener éxito en el tratamiento de TB se debe complementar con un enfoque holístico e integral para disminuir también el estigma hacia la enfermedad (54,55). Especialmente porque mediante estudio observamos que la ausencia de contactos es un importante predictor de tratamiento no exitoso de TB, mortalidad e incluso pérdida en el seguimiento (abandono). Por lo que, se debe reforzar el apoyo tanto familiar como social durante la etapa de tratamiento de TB para evitar estigma y en consecuencia resultados no exitosos.

La historia previa de tratamiento de TB, en casos de perdidos en el seguimiento recuperados, recaídas o fracasos han sido ampliamente documentados que es uno de los factores que afectan la buena adherencia al tratamiento de TB, así como ser resistente al tratamiento de TB (34,45,56,57). Esto también se ha demostrado en este estudio debido a que mediante el tipo de condición de ingreso del paciente al programa de TB, se pudo explorar esta variable que resultó ser predictora de resultados no exitosos del tratamiento de TB y además, de pérdidas en el seguimiento.

Durante el proceso de enrolamiento de los participantes se identificaron ciertas deficiencias de los centros de salud como falta de personal estable en el programa de salud de Tuberculosis, horarios reducidos de atención o no notificación de algunos pacientes que pueden afectar a la evaluación de los indicadores de salud pública. Con el trabajo del grupo de investigación se logró aumentar las tasas de participación de los pacientes con TB debido a que el horario para poder enrolarlos fue mas extendido y el proceso fue mas exhaustivo. Sin embargo, pese a los esfuerzos realizados y según los lineamientos del protocolo del estudio “CRESIPT” el 7.1% (73/1027) no participó del estudio de investigación y de este sub-grupo, el 51% (37/73) tuvo un desenlace no exitoso de tratamiento de TB. Siendo este resultado de alta importancia para las estrategias nacionales para poder abordar oportunamente a este subgrupo que se muestra tienen mayores implicancias negativas en la evolución del tratamiento de TB, afectando también al logro de los objetivos nacionales y mundiales para controlar la TB.

IV. CONCL

IVI. USIONES

- Nuestros resultados apoyarán a la comunidad científica para poder establecer nuevas estrategias de enrolamiento en las personas que no suelen participar en estudios de investigación, para considerar el impacto de esta exclusión en la interpretación de los resultados de los estudios.
- Es importante evaluar la representatividad de las personas que participan en los estudios de investigación, ya que el grupo de personas que no participan necesitan de diferentes enfoques de abordaje.
- Este estudio revela la alta importancia del instrumento que se utiliza en las comunidades para recolectar datos en un estudio de investigación.
- Participar en un estudio de investigación es un derecho del paciente y este estudio no se propone coaccionar a los pacientes para que participen. Este estudio pretende enfocar la atención en la población que no participa para poder establecer mejores estrategias para abordarlos adecuadamente tanto en las investigaciones para poder recolectar información sobre ellos.

IVII. LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones se tiene que el estudio y abordaje de la enfermedad de TB es muy amplio y multifactorial, y además se han identificado en otros estudios diferentes covariables que no han sido medidas en el presente proyecto de tesis, y que podrían influenciar o no la asociación encontrada. Estudios posteriores deben incluir otras covariables identificadas en el diagrama causal. La población estudiada pertenece a zonas de alta peligrosidad, por lo que la

participación podría estar influenciada por factores sociales y culturales de la población, es posible que en otros contextos con menores problemas de seguridad, las razones para la no participación sean diferentes y los resultados al tratamiento en ellos también.

Los datos utilizados en el presente estudio fueron de fuentes secundarias de información: registro en las tarjetas de tratamiento y libros de cada centro de salud de las Estrategias Nacionales de Prevención y Control de TB. Sin embargo; muchas veces por motivo de falta de recursos humanos en estos centros de salud, no se realiza el adecuado registro de toda la información necesaria que debe comprender los documentos.

La principal limitación de los estudios transversales es determinar la temporalidad entre la variable dependiente y las covariables. En este estudio no se puede determinar en que momento el paciente por ejemplo desarrollo la infección por VIH ya que nuestro análisis fue a los 18 meses de tratamiento, tiempo en el cual la mayoría de ellos ya había terminado el tratamiento de TB. Una limitación importante es que existió un ensayo clínico en la cohorte de estudio en la cual algunos pacientes recibían una intervención socioeconómica de manera aleatoria y se presume que este incentivo económico pudo haber influenciado en la decisión de aceptar o no participar en el estudio de investigación.

IVIII. RECOMENDACIONES

- Mejorar las estrategias de enrolamiento para poder abarcar a toda la población potencialmente elegible, asegurando el principio de autonomía.

- Implementar encuestas que permitan capturar la mayor cantidad de población deseada a fin de evitar ignorar a aquellos con mayores necesidades y dificultades de tener resultados desfavorables.
- Innovar en estrategias de enrolamiento para obtener mayor participación y representatividad de los datos como entrevistas virtuales.
- Explorar mediante estudios cualitativos las razones de participación y no participación de los pacientes con TB en estudios de investigación.
- Contribuir con mayores investigaciones enfocadas a estudiar el sesgo de consentimiento para el futuro mejoramiento de las guías internacionales.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240037021>
2. Avalos-Rodríguez AC, Imán-Izquierdo FJC, Virú-Loza MA, Cabrera-Rivero J, Zárate-Robles AE, Meza-Monterrey MC, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *An Fac Med*. 2014 Jul;75(3):233–6.
3. The End TB Strategy [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>
4. Asamblea Mundial de la Salud 63. Función y responsabilidades de la OMS en las investigaciones sanitarias: proyecto de estrategia de la OMS sobre investigaciones en pro de la salud: informe de la Secretaría [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2010 [cited 2023 Aug 28]. Report No.: A63/22. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/4896>
5. Nafade V, Nash M, Huddart S, Pande T, Gebreselassie N, Lienhardt C, et al. A bibliometric analysis of tuberculosis research, 2007–2016. *PLOS ONE*. 2018 Jun 25;13(6):e0199706.
6. Ley N.º 30287 [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/296991-30287>
7. Noticias [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. Available from: http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/noticias/detalle_noticia.aspx?not=1101
8. Romani Romani FR, Roque Henríquez J, Vásquez Loarte T, Mormontoy Calvo H, Vásquez Soplopuc H. Análisis bibliométrico de la producción científica sobre las

- agendas nacionales de investigación en el Perú 2011-2014. *An Fac Med.* 2016 Jul;77(3):241–9.
9. Sil A, Das NK. Informed Consent Process: Foundation of the Researcher-participant Bond. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):380–6.
 10. Barrow JM, Brannan GD, Khandhar PB. Research Ethics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459281/>
 11. Nijhawan LP, Janodia MD, Muddukrishna BS, Bhat KM, Bairy KL, Udupa N, et al. Informed consent: Issues and challenges. *J Adv Pharm Technol Res.* 2013 Jul;4(3):134–40.
 12. Hanley JA. Correction of Selection Bias in Survey Data: Is the Statistical Cure Worse Than the Bias? *Am J Epidemiol.* 2017 Mar 15;185(6):409–11.
 13. Rothstein MA, Shoben AB. Does consent bias research? *Am J Bioeth AJOB.* 2013;13(4):27–37.
 14. Nohr EA, Liew Z. How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Apr;97(4):407–16.
 15. Arfken CL, Balon R. Declining participation in research studies. *Psychother Psychosom.* 2011;80(6):325–8.
 16. Lamunu D, Chapman KN, Nsubuga P, Muzanyi G, Mulumba Y, Mugerwa MA, et al. Reasons for non-participation in an international multicenter trial of a new drug for tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2012 Apr;16(4):480–5.
 17. Shu E, Sobieszczyk ME, Sal Y Rosas VG, Segura P, Galea JT, Lecca L, et al. Knowledge of tuberculosis and vaccine trial preparedness in Lima, Peru. *Int J*

- Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2017 Dec 1;21(12):1288–93.
18. 20180605122521.pdf [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>
 19. Social determinants of tuberculosis: context, framework, and the way forward to ending TB in India: Expert Review of Respiratory Medicine: Vol 15, No 7 [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2021.1832469>
 20. Silva Junior SHA da, Santos SM, Coeli CM, Carvalho MS. Assessment of participation bias in cohort studies: systematic review and meta-regression analysis. *Cad Saude Publica*. 2015 Nov;31(11):2259–74.
 21. Lee S, Brown ER, Grant D, Belin TR, Brick JM. Exploring nonresponse bias in a health survey using neighborhood characteristics. *Am J Public Health*. 2009 Oct;99(10):1811–7.
 22. Kerani R, Narita M, Lipira L, Endeshaw M, Holmes KK, Golden MR. Challenges in Recruiting African-Born, US-Based Participants for HIV and Tuberculosis Research. *J Immigr Minor Health*. 2019 Jun;21(3):533–9.
 23. TB profile [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22PE%22
 24. Effect of Xpert MTB/RIF on clinical outcomes in routine care settings: individual patient data meta-analysis - The Lancet Global Health [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30458-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30458-3/fulltext)
 25. MINSA - DPCTB :: Portal de Información [Internet]. [cited 2023 Aug 29].

- Available from:
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>
26. MINSA - DPCTB :: Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/>
27. Browne JL, Rees CO, van Delden JJM, Agyepong I, Grobbee DE, Edwin A, et al. The willingness to participate in biomedical research involving human beings in low- and middle-income countries: a systematic review. *Trop Med Int Health TM IH*. 2019 Mar;24(3):264–79.
28. Rodríguez Yunta E. COMMITTEES OF ETHICAL AND SCIENTIFIC EVALUATION FOR RESEARCH IN HUMAN BEINGS AND THE GUIDELINES CIOMS 2002. *Acta Bioethica*. 2004;10(1):37–48.
29. Lecca Garcia L, Llanos-Zavalaga F, Ygnacio Jorge E. Características de los Comités de Ética en Investigación del Perú autorizados para aprobar ensayos clínicos. *Rev Medica Hered*. 2005 Jan;16(1):3–10.
30. Bhupathi PA, Ravi GR. Comprehensive Format of Informed Consent in Research and Practice: A Tool to uphold the Ethical and Moral Standards. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2017;10(1):73–81.
31. Reasons for non-participation and ways to enhance participation in health examination surveys—the Health 2011 Survey | *European Journal of Public Health* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://academic.oup.com/eurpub/article/27/5/909/3926150>
32. Sharp L, Cotton SC, Alexander L, Williams E, Gray NM, Reid JM, et al. Reasons for participation and non-participation in a randomized controlled trial: postal

- questionnaire surveys of women eligible for TOMBOLA (Trial Of Management of Borderline and Other Low-Grade Abnormal smears). *Clin Trials Lond Engl*. 2006;3(5):431–42.
33. ISRCTN - ISRCTN17820976: PREVENT TB: Improving determinants of TB cure, prevention & diagnosis [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.isrctn.com/ISRCTN17820976>
 34. Datta S, Gilman RH, Montoya R, Quevedo Cruz L, Valencia T, Huff D, et al. Quality of life, tuberculosis and treatment outcome; a case-control and nested cohort study. *Eur Respir J*. 2020 Aug;56(2):1900495.
 35. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020 [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>
 36. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the Relative Risk in Cohort Studies and Clinical Trials of Common Outcomes. *Am J Epidemiol*. 2003 May 15;157(10):940–3.
 37. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2001 Apr 14;357(9263):1191–4.
 38. STROBE [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. STROBE. Available from: <https://www.strobe-statement.org/>
 39. El Hamdouni M, Bourkadi JE, Benamor J, Hassar M, Cherrah Y, Ahid S. Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multi-centric prospective study. *BMC Infect Dis*. 2019 Apr 11;19(1):316.
 40. Mamo A, Mama M, Solomon D, Mohammed M. <p>Treatment Outcomes and

- Predictors Among Tuberculosis Patients at Madda Walabu University Goba Referral Hospital, Southeast Ethiopia
- Infect Drug Resist. 2021 Jan 5;13:4763–71.
41. Datta S, Evans CA. Healthy survival after tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Oct;19(10):1045–7.
 42. Romanowski K, Baumann B, Basham CA, Ahmad Khan F, Fox GJ, Johnston JC. Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Oct;19(10):1129–37.
 43. Ramakrishnan J, Sarkar S, Chinnakali P, Lakshminarayanan S, Sahu SK, Reshma A, et al. Risk factors for death during treatment in pulmonary tuberculosis patients in South India: A cohort study. *Indian J Tuberc.* 2021 Jan;68(1):32–9.
 44. Charoensakulchai S, Lertpheantum C, Aksornpusitpong C, Trakulsuk P, Sakboonyarat B, Rangsin R, et al. Six-year trend and risk factors of unsuccessful pulmonary tuberculosis treatment outcomes in Thai Community Hospital. *BMC Res Notes.* 2021 Mar 9;14(1):89.
 45. Nanzaluka FH, Chibuye S, Kasapo CC, Langa N, Nyimbili S, Moonga G, et al. Factors associated with unfavourable tuberculosis treatment outcomes in Lusaka, Zambia, 2015: a secondary analysis of routine surveillance data. *Pan Afr Med J [Internet].* 2019 Apr 8 [cited 2023 Aug 29];32(159). Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/32/159/full>
 46. Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial | *BMC Pediatrics* | Full Text [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from:

<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02576-5>

47. Santha T, Garg R, Frieden TR, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi PG, et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2002 Sep;6(9):780–8.
48. Diferencias epidemiológicas, clínico-microbiológicas y terapéuticas de la enfermedad tuberculosa en pacientes con infección por VIH y sin ella - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0025775317308217?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0025775317308217%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
49. Chawla KS, Rosenberg NE, Stanley C, Matoga M, Maluwa A, Kanyama C, et al. HIV and early hospital readmission: evaluation of a tertiary medical facility in Lilongwe, Malawi. *BMC Health Serv Res*. 2018 Apr 2;18(1):225.
50. Legesse T, Admenur G, Gebregzabher S, Woldegebriel E, Fantahun B, Tsegay Y, et al. Tuberculosis (TB) in the refugee camps in Ethiopia: trends of case notification, profile, and treatment outcomes, 2014 to 2017. *BMC Infect Dis*. 2021 Feb 3;21(1):139.
51. Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, et al. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. *Arch Bronconeumol*. 2020 Jul;56(7):446–54.
52. Gutiérrez-Gabriel I, Godoy-Guinto J, Lucas-Alvarado H, Pineda-Germán B, Vázquez-Cruz E, Hernández-De laRosa M, et al. Calidad de vida y variables

- psicológicas que afectan la adherencia al tratamiento anti-retroviral en pacientes mexicanos con infección por VIH/SIDA. *Rev Chil Infectol.* 2019 Jun;36(3):331–9.
53. Chen X, Du L, Wu R, Xu J, Ji H, Zhang Y, et al. The effects of family, society and national policy support on treatment adherence among newly diagnosed tuberculosis patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2020 Aug 24;20(1):623.
54. Perceived stigma among patient with pulmonary tuberculosis at public health facilities in southwest Ethiopia: A cross-sectional study | *PLOS ONE* [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0243433>
55. Care and social support from family and community in patients with pulmonary tuberculosis in Pakistan | *Family Medicine and Community Health* [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://fmch.bmj.com/content/7/4/e000121>
56. Is a differentiated care model needed for patients with TB? A cohort analysis of risk factors contributing to unfavourable outcomes among TB patients in two states in South India | *BMC Public Health* | Full Text [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-09257-5>
57. Ending Tuberculosis through Prevention | *NEJM* [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe19016>

