



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA

Autores: Andrea Carolina Ochoa Fernández¹, Daniela Alexandra Ueda Muro¹, Cesar Ugarte Gil^{1,2}

(1). Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú

(2). London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido.

Correo electrónico: Andrea C Ochoa Fernández: andre_caro12@hotmail.com;
Daniela A Ueda Muro*: danauedamuro@hotmail.com; Cesar Ugarte Gil: pemecuga@upc.edu.pe

* Autora corresponsal

Título: "Asociación entre el consumo de alcohol y resultados negativos en pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar pansensible: Una Revisión sistemática y Meta-análisis"

TESIS

Para optar el título profesional de: Médico Cirujano

AUTORES:

Andrea Carolina Ochoa Fernández¹ (000-0002-8141-7013)

Con formato: Arriba: 2.5 cm, Abajo: 2.5 cm, Distancia del encabezado desde el borde: 1.25 cm, Distancia del pie de página desde el borde: 1.25 cm

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita

Con formato: Centrado

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: Negrita, Español (Perú)

Con formato: Fuente: Sin Negrita

Con formato: Español (Perú)

Con formato: Centrado

Daniela Alexandra Ueda Muro¹ (0000-0003-2898-5182)

Con formato: Centrado

ASESOR DE TESIS:

Cesar Ugarte Gil^{1,2} (0000-0002-2833-9087)

(1). Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú

(2). London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido.

Con formato: Fuente: Negrita, Español (Perú)

Con formato: Centrado

~~“Association between alcohol consumption and negative outcome in patients diagnosed with pansensible pulmonary tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis”~~

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita, Español (Perú)

~~Conteo de palabras del texto: 2739~~

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

~~Conteo de palabras de resumen: 299~~

~~Cantidad de tablas: 2~~

~~Cantidad de figuras: 5~~

~~Referencias: 46Lima, 16 de~~

Con formato: Fuente: Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto

~~Enero 2018Diciembre 2017~~

Con formato: Fuente: 12 pto

Resumen

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Justificado, Interlineado: 1.5 líneas

INTRODUCCIÓN: La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa curable y prevenible, sin embargo, cuenta con altas cifras de morbi-mortalidad, siendo así una de las patologías infecciosas más importantes en el mundo. Esto se

Con formato: Fuente: 12 pto

debe a diversos factores que interfieren con un adecuado manejo de la enfermedad, resultando en una pérdida del seguimiento y/o falla al tratamiento. Entre estos factores se encuentra el consumo de alcohol.

OBJETIVOS: Evaluar la relación entre el consumo de alcohol y la pérdida de seguimiento o falla durante el tratamiento de TB pulmonar.

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

MÉTODOS: Se llevó a cabo a una búsqueda sistemática a través de EMBASE, LILACS, PUBMED/MEDLINE y SCOPUS. Se incluyó la bibliografía encontrada hasta noviembre del 2017, tomando en cuenta estudios de tipo cohorte y casos y controles cuyo sujeto de estudio fueron adultos en tratamiento de TB pulmonar.

RESULTADOS: Se incluyó un total de 19 estudios, de los cuales 3 estudios de tipo cohorte buscaron asociación entre el consumo de alcohol y la pérdida de seguimiento al tratamiento de TB (RR combinado: 2.26; 95% IC: 1.26-4.03). Otros 13 artículos la asociación entre el alcoholismo y la pérdida de seguimiento, con 7 casos y controles (OR combinado: 2.86; 95% IC 2.01- 4.07) y 6 cohortes (RR combinado: 2.38; 95% IC: 1.65-3.43). No se pudo determinar evidenció asociación significativa entre el alcoholismo y la falla al tratamiento. No hubo variación significativa en el valor en cuanto a la varianza ni el valor del-RR/OR combinado al realizar un análisis basado en la sensibilidad de los estudios.

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

CONCLUSIONES: El consumo de alcohol incrementa el riesgo de pérdida de seguimiento durante el tratamiento de TB. Este estudio incitara ayudará a detectar tempranamente a los pacientes que consumen alcohol, los cuales son una población de riesgo para desarrollar una mala respuesta al tratamiento, e implementar acciones más exhaustivas para un mejor seguimiento.

Con formato: Fuente: 12 pto

Términos MESH: Alcohol drinking, Tuberculosis, Outcome, and Treatment.

Con formato: Justificado, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: 12 pts

Abstract

Con formato: Justificado, Interlineado: 1.5 líneas

BACKGROUND: Tuberculosis (TB) is a treatable and preventable infectious disease, however, it has high rates of ~~morbidity~~ morbidity and mortality, making it one of the most important diseases in the world. Different factors interfered with an adequate treatment, leading to loss to follow up and failure. Between ~~this factors~~ these factors, there is alcohol consumption.

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: 12 pts

OBJECTIVE: Evaluate the association between alcohol consumption and a negative treatment outcome of pulmonary ~~pansensible~~ TB.

Con formato: Fuente: 12 pts

METHODS: A systematic research of the literature available was made in EMBASE, LILACS, PUBMED/MEDLINE and SCOPUS. We considered all the literature available till November 2017. Cohort and case-control studies that evaluated adult patients with diagnosis of pulmonary TB were included.

RESULTS: A total of 19 studies were included in this study, of them 3 cohort studies found association between alcohol consumption and loss to follow up to TB treatment (Pooled RR: 2.26; 95% CI: 1.26-4.03). Other 13 papers evaluated association between alcoholism and loss to follow up, 7 of them were case and controls studies (Pooled OR: 2.86; 95% IC 2.01- 4.07) and the others 6 were cohorts (Pooled RR: 2.38; 95% CI: 1.65-3.43). We ~~could not find~~ didn't found

Con formato: Fuente: 12 pts

association between alcoholism and failure. There was not significant variation in the pooled RR/OR valor post analysis based on sensibility.

CONCLUSIONS: Alcohol consumption, especially alcoholism, ~~increase~~increases the risk of loss to follow up during TB treatment. This study will ~~encourage help health personnel~~ to detect opportune patients that ~~consumes~~patients that consume alcohol, which are a population at risk of developing a negative treatment outcome, and implement more comprehensive actions for better monitoring.

MESH terms: Alcohol drinking, Tuberculosis, Outcome, Treatment.

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

TABLA DE CONTENIDOS:

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.5 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

I. INTRODUCCION **PAGINA 5**

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.63 cm, Sangría francesa: 1.27 cm, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.9 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

II. METODOS **PAGINA 6**

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.63 cm, Sangría francesa: 1.27 cm, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.9 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

III. RESULTADOS **PAGINA 8**

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.63 cm, Sangría francesa: 1.27 cm, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.9 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Normal, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

IV. DISCUSION Y CONCLUSION **PAGINA 10**

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.63 cm, Sangría francesa: 1.27 cm, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.9 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

V. BIBLIOGRAFIA **PAGINA 14**

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.63 cm, Sangría francesa: 1.27 cm, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.9 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

Con formato: Normal, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

VI. ANEXOS **PAGINA 19**

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.9 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.63 cm, Sangría francesa: 1.27 cm, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.5 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Normal, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

INDICE DE IMÁGENES Y TABLAS

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

I. TABLA 1 PAGINA 23

II. TABLA 2 PAGINA 24

III. FIGURA 1 PAGINA 25

IV. FIGURA 2 PAGINA 26

V. FIGURA 3 PAGINA 27

VI. FIGURA 4 PAGINA 28

VII. FIGURA 5 PAGINA 29

I. Introducción

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.5 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.5 cm + Sangría: 1.77 cm

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.77 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

Con formato: Normal, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.5 cm + Sangría: 1.77 cm

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.77 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

Con formato: Normal, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.5 cm + Sangría: 1.77 cm

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.77 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.5 cm + Sangría: 1.77 cm

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.5 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.5 cm + Sangría: 1.77 cm

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.77 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

Con formato ... [1]

Con formato: Normal, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Expandido 0.05 pto

Con formato ... [2]

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.5 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato ... [3]

La tuberculosis (TB), causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las enfermedades con mayor impacto en la salud; pese a que esta es una enfermedad curable, si se cuenta con un diagnóstico temprano y oportuno tratamiento, es actualmente la novena causa de muerte a nivel mundial y la primera de etiología infecciosa, seguida solo por el VIH/SIDA. ¹ Según el último Reporte Global de Tuberculosis, esta enfermedad presentó aproximadamente 140 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en el 2016, siendo los países de mayor carga de enfermedad India, Indonesia, China, Filipinas y Pakistán. ¹ En el continente americano, se presentó una incidencia de 27 casos por cada 100 000 habitantes, la mayor concentración se dio en Haití, Bolivia y Perú, el cual reportó 118 casos nuevos por cada 100 000 habitantes. ^{1, 2}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) creó la "End TB Strategy" en 2014 con el fin de eliminar la epidemia de TB, ³ asimismo, la Organización de las Naciones Unidas (ONU), en 2015, lo incluyó como parte de los Objetivos del Desarrollo Sostenible para el 2030. ⁴ Pese a la inclusión de estas estrategias la incidencia de la enfermedad persiste, siendo la pérdida de seguimiento y falla al tratamiento desenlaces negativos que afectan su adecuado control. Estos presentan diversos factores que los predisponen, en su mayoría dentro de la esfera social, como el consumo de drogas, alcohol, tabaquismo, pobreza, educación incompleta; ⁵⁻¹⁰ por otro lado en la esfera biológica, la pérdida de seguimiento se ve relacionada con las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFAs) y malnutrición, ¹¹ mientras que la falla se asocia a presentar una baciloscopía positiva al diagnóstico o una baciloscopía positiva de 2 cruces durante el tratamiento. ¹²

Uno de los factores asociados de mayor recurrencia en la literatura es el consumo de alcohol. En el 2016, a nivel mundial se consumió aproximadamente 6.4 L de alcohol puro por año per cápita, siendo la región europea la de mayor consumo (10.3 L de alcohol puro por año per cápita) e incluyéndose en esta los 5 países con mayor consumo de alcohol a nivel mundial, los cuales son Lituania, Bielorrusia, Moldavia, Rusia y Rumania. ¹³ Asimismo, la región de las américas ocupa el segundo lugar (8.2 L de alcohol puro por año per cápita), siendo los países de mayor ingesta Canadá, Estados Unidos, Argentina, Chile, Perú y Brasil. ¹³ Nuestro país ocupa el tercer lugar en

Sudamérica, con un promedio de consumo de 8.9 L de alcohol puro por año per cápita. ¹³ La importancia de estos datos radica en que el consumo de esta sustancia contribuye a más de 200 enfermedades entre ellas cáncer, HIV, tuberculosis y desórdenes mentales¹⁴, siendo así responsable de 274 millones de años de vida potencialmente perdidos (AVPP) a nivel mundial. ¹⁵

La ingesta de bebidas alcohólicas se ha asociado en diversos artículos con una mala respuesta al tratamiento de tuberculosis.^{16, 17} Según un estudio realizado en Perú, un paciente que consume alcohol al menos una vez a la semana tiene tres veces más probabilidad de falla al tratamiento de esta enfermedad.¹⁸ Se ha comprobado que existe asociación entre el consumo de esta sustancia con la inadecuada adherencia al tratamiento de otras enfermedades como VIH ¹⁹⁻²¹ y Diabetes Mellitus. ^{22, 23}

Debido a que el consumo de alcohol y/o alcoholismo, según la literatura encontrada, se encuentra asociado tanto al abandono como a la falla durante el tratamiento antituberculoso, hemos visto relevante realizar una revisión sistemática y consiguiente meta-análisis para determinar el real impacto de esta variable.

II. Métodos y resultados

Se realizó una revisión sistemática de estudios que evalúan la relación entre el consumo de alcohol y la pérdida de seguimiento o falla durante el tratamiento de TB pulmonar.

Criterios de elegibilidad:

En eEste estudio se incluyó pacientes en tratamiento de TB pulmonar con esquema para tuberculosis sensible. Los pacientes incluidos fueron aquellos considerados como adultos según la definición del estudio al que pertenecían. No hubo exclusión en base a género, etnia o comorbilidades (VIH, diabetes).

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.63 cm + Sangría: 1.9 cm

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Se clasificó la exposición a alcohol como “consumo” o “no consumo” y “alcoholismo” y no “alcoholismo, según la definición del estudio al que pertenecían. Se definió como “respuesta negativa al tratamiento” a la pérdida de seguimiento y falla durante el tratamiento de TB, los cuáles fueron definidos según la OMS de la siguiente manera: ² (Anexo 1)

- Pérdida de seguimiento: Paciente cuyo tratamiento fue interrumpido por dos meses consecutivos o más.
- Falla: Paciente cuya muestra de esputo o cultivo es positivo después de 5 meses o más de tratamiento.

Base de datos y estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos, desde enero del 2016 hasta noviembre del 2017, que respondieron a la pregunta de investigación en las siguientes bases de datos: MEDLINE/Pubmed, SCOPUS, LILACS y EMBASE. Se consideraron todos los estudios publicados encontrados sin exclusión por el año de publicación. La búsqueda fue delimitada según términos MESH/Emtree y palabras clave o relacionadas al título. (Anexo 2)

Selección de estudios

Se incluyeron estudios de tipo cohorte y casos y controles que respondieron a la pregunta de investigación. No se incluyeron aquellos de tipo transversal debido a que se buscaba encontrar una relación de causalidad. Se consideraron todos aquellos estudios publicados hasta noviembre del 2017 sin distinción de idioma.

Extracción de datos y análisis

Tras la búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos mencionadas se juntaron todos los artículos encontrados en el programa de referencias EndNote y se dispuso a eliminar aquellos duplicados. Se realizó el tamizaje de títulos y resúmenes por dos revisores independientes, en caso de discordancia un tercer revisor realizó la evaluación. Se siguió el mismo procedimiento para

el tamizaje de texto completo y la extracción de la información. Se contactó con los autores corresponsales para adquirir la versión completa de aquellos artículos que no se pudieron encontrar o que no contaban con datos indispensables para el análisis.

La información de las características y los datos de cada estudio fueron extraídos por dos autores para disminuir el sesgo y colocado en tablas.

Calidad de los estudios:

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada según la Escala Modificada de New Castle-Ottawa para estudios casos-controles y cohortes. Fueron evaluadas las características de selección de participantes, comparabilidad de poblaciones y evaluación de resultados.²⁴ (Anexo 3 y 4)

Análisis:

A través del programa Review Manager 5.3 se realizó el análisis de la información extraída. El análisis estadístico fue un modelo de Efectos Aleatorios debido a la heterogeneidad anticipada de las características de los estudios. Para estimar la proporción de variabilidad en las estimaciones del efecto debido a heterogeneidad de los estudios incluidos se utilizó la prueba de I^2 .²⁵

Se realizó un análisis de sensibilidad con aquellos artículos que presentaron mejor calidad metodológica. Se determinó como punto de corte un valor mayor a ~~6 e igual a 6~~ según la escala de New Castle-Ottawa.

III. Resultados

Selección de estudios

Un total de 2400 artículos fueron obtenidos después de la búsqueda en cuatro bases de datos, 346 artículos de Pubmed/Medline; 1278 de Scopus; 111 de Embase; y 665 Lilacs. Se eliminaron aquellos artículos duplicados y luego, se

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Negrita, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Párrafo de lista, Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.63 cm + Sangría: 1.9 cm

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

pasó al análisis según título y resumen quedando 155 estudios para la evaluación del texto completo (Figura 1).

Se eliminaron 136 estudios por diferentes motivos (resultado con definición diferente, evaluación de adherencia al tratamiento o retratamiento, no evaluación de consumo de alcohol como factor de riesgo, por idioma, por tipo de estudio, por no cumplir con criterios de inclusión y por no contar con información completa). Se contactó con 7 autores para solicitar información faltante.

Diecinueve estudios cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos.^{8, 10-12, 18, 26-39} (Figura 1). De estos 16 reportaron solo pérdida del seguimiento ^{8, 10, 18, 26-31, 33-39} y 3 solo falla. ^{11, 12, 32}

Características de los estudios

Un total de 19 estudios (población total n= 216220 personas) investigaron el efecto del consumo de alcohol durante el tratamiento de TB pulmonar. Los años de publicación de los estudios van desde 1996 hasta noviembre el 2017. Seis estudios se realizaron en Asia, 5 en Europa, 2 en África, 4 en Latinoamérica y 2 en Norteamérica. En cuanto al diseño de estudio se obtuvieron 9 cohortes y 10 casos-contróles. (Tabla 1)

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se evaluó el riesgo de sesgo a través de la Escala de New Castle-Ottawa para los estudios de tipo cohorte y casos y controles. En cuanto a los estudios de tipo cohortes el 33% de los estudios presentó dificultades al evaluar la comparabilidad de las cohortes. El 22% de los estudios los autores no describieron claramente la causa y el número de pérdidas en el seguimiento.

Resultados de los estudios individuales

La comparación de resultados se llevó a cabo tras clasificar la medición del consumo de alcohol en “consumo de alcohol/no consumo de alcohol” y “alcohólico/no alcohólico”.

Resultados según “consumo de alcohol/no consumo de alcohol”

Con formato: Fuente: 12 pto

Tres estudios de tipo cohorte evaluaron el riesgo de pérdida del seguimiento durante el tratamiento de TB pulmonar en pacientes que consumían alcohol, ^{8, 18, 27} se obtuvo un RR combinado de 2.26 (IC 95%: 1.26-4.03; I²: 85%). (Ver figura 2)

Resultados según “alcohólico/no alcohólico”

El riesgo de pérdida de seguimiento durante el tratamiento de TB pulmonar en pacientes alcohólicos fue evaluado por seis estudios de tipo cohorte ^{28, 31, 33, 34, 36, 38} donde se obtuvo un RR combinado de 2.38 (IC 95%: 1.65-3.43; I²:85%) y siete estudios de tipo casos y controles ^{10, 26, 29, 30, 35, 37, 39} con un OR combinado de 2.86 (IC 95%: 2.01- 4.07; I²:64%). (Ver figuras 3 y 4). El riesgo de falla al tratamiento en pacientes alcohólicos fue evaluada por tres estudios tipo casos y controles ^{11, 12, 32} con un OR combinado de 2.32 (IC 95%: 0.74-7.29; I²:87%). (Ver figura 5)

Al realizar el análisis con los estudios de mayor calidad metodológica, No se pudo realizar dicho análisis con los casos y controles debido a que la mayoría no obtuvieron puntaje mayor a 6. En cuanto a los cohortes no se evidenció una variación significativa en el de los resultados en cuanto a la varianza ni al valor del RR/OR combinado de alcoholismo con pérdida de seguimiento (2.33 [1.59, 3.40]) combinado comparado con el análisis inicial.

III.IV. Discusión y conclusión

En este estudio se encontró asociación entre el consumo de alcohol y alcoholismo con la pérdida de seguimiento durante el tratamiento de TB. Por otro lado, no se pudo determinar no se halló asociación entre el alcoholismo y la falla al tratamiento; no se contó con estudios suficientes para hacer un análisis entre el consumo de alcohol y este último desenlace.

En cuanto a la asociación entre el consumo de alcohol y la pérdida de seguimiento, los autores no consideran que este sea una causa directa; sino más bien un factor que predispone a ciertas barreras sociales y de comportamiento propias de este grupo de personas. ^{8, 18, 27} Por ejemplo, Sendagire *et al* relaciona esta variable con una población que no cuenta con

Con formato: Fuente: 12 pto, Superíndice

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Sangría francesa: 0.75 cm, Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.63 cm + Sangría: 1.9

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: 12 pto

una ubicación fija, de migración frecuente y/o que falsifican direcciones con fines de atención por un centro de salud, motivo por el cual hay pérdida del paciente sin que esto signifique que este deje de recibir el tratamiento. ⁸ Por otro lado, Lackey *et al*, estudio realizado en Perú, relaciona el consumo de alcohol a presentar trastornos del comportamiento y menor acceso al sistema de salud. ¹⁸

En cuanto a la asociación encontrada entre alcoholismo y pérdida del seguimiento, la esfera psico-social sigue ejerciendo un rol importante, ya que se menciona que los pacientes alcohólicos presentan desórdenes de personalidad, poco soporte familiar y económico y rechazo por parte de la comunidad, ^{10, 31, 38} recalcando en algunos estudios la importancia de las migraciones ³⁹ y la falta de vivienda. ³⁸ Sin embargo, a diferencia del consumo no nocivo de alcohol, el alcoholismo causa un daño directo a nivel biológico, ya que provoca inmunosupresión, ³⁸ daño hepático directo ^{10, 31, 38} y mayor incidencia de RAFAs, lo cual predispone a los pacientes al abandono. ³⁸ No obstante, Pablos-Mendez *et al* y Campani *et al* consideran que existen factores confusores a esta variable, entre ellos uno de los más importantes el uso de drogas, el cual se potencia de manera bidireccional con el alcoholismo. ^{34, 26} Pese a que la mayoría de estudios encontró esta asociación, Wohlleben *et al* vio afectada la medición de esta variable por el tabú que aún se presenta en su sociedad en cuanto a la aceptación de los desórdenes de consumo de alcohol, presentando un sesgo para el estudio. ³⁹

La asociación entre el alcoholismo y la falla durante el tratamiento de TB fue evaluada a través de tres artículos. La alta heterogeneidad de la combinación de estos estudios pudo haber influido en que no se pudo determinar hallándose asociación entre estas dos variables estadísticamente significativa. Sin embargo, al analizar estos 3 estudios por separado Albuquerque y Lesnic, estudios que cuentan con una muestra más significativa, brindan resultados donde sí se halla asociación entre el alcoholismo y la falla al tratamiento, Lesnic *et al* reafirma que los pacientes alcohólicos suelen abandonar el tratamiento, por los motivos mencionados anteriormente, y es este desenlace un factor de riesgo para desarrollar falla al tratamiento, siendo así una causa indirecta. ³² Asimismo, de Albuquerque *et al* agrega que este desenlace ocurre

Con formato: Fuente: 12 pts

Con formato: Fuente: 12 pts

Con formato: Fuente: 12 pts

Con formato: Fuente: 12 pts

en casos en los que hay una toma irregular del medicamento y/o depresión del sistema inmune, como es el caso de los alcohólicos. ¹¹ Por el contrario,

Según Singla et al, los factores asociados directamente a la falla durante el tratamiento son netamente de carácter biológico, mas no sociales, a diferencia del abandono. Estos factores predictores incluyen una tórpida progresión y severidad de la enfermedad; como la resistencia a fármacos antituberculosos, la duración de la enfermedad previa al tratamiento (mayor de 2 meses) y el grado de compromiso pulmonar en la radiografía, esputo positivo +++ al inicio del tratamiento y baciloscopía positiva al segundo mes. ¹² Las diferencias

encontradas entre los resultados de los estudios podría deberse a una muestra insuficiente de este último. Sin embargo, Lesnic et al reafirma que los pacientes alcohólicos suelen abandonar el tratamiento, por los motivos mencionados anteriormente, y es este desonlace un factor de riesgo para desarrollar falla al tratamiento, siendo así una causa indirecta. ³² Asimismo, de Albuquerque et al agrega que este desonlace ocurre en casos en los que hay una toma irregular del medicamento y/o depresión del sistema inmune, como es el caso de los alcohólicos. ⁴⁴

Los resultados de esta meta-análisisrevisión sistemática enfatizan la importancia de la relación entre el consumo de alcohol/alcoholismo y la pérdida de seguimiento durante el tratamiento de TB. Esto es importante debido a que las altas tasas de abandono son responsables del incremento de la falla al tratamiento, la resistencia a las drogas y la falta de mejora en general de la situación epidemiológica de TB a nivel mundial. ^{11, 30} Este último se debe a que las personas que abandonan el tratamiento permanecen infecciosas por un mayor periodo y tienen un tratamiento más prolongado, lo cual conlleva a mayores tasas de contagio. ³⁴ Asimismo, el tratamiento irregular de TB ha sido reconocido como uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de TB-MDR, el cual en nuestro medio es de suma importancia, debido a que es el país dentro del continente americano con mayor número de casos. ^{2, 40-42}

Dentro de las limitaciones de este Meta-Análisisesta revisión sistemática se encuentran el no tener una escala universal en todos los estudios para medir el consumo de alcohol, por lo que se optó por categorizarlo según la definición de cada artículo y dividirlo en dos grupos: consumo/no consumo de alcohol y

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

alcoholismo/no alcoholismo; para el análisis. Otra limitación, es que la información que se obtiene de la ingesta de esta sustancia es una medida subjetiva ya que es dada por la propia persona, lo cual puede subestimar la verdadera incidencia de su consumo. Por otro lado, debido al alto nivel de heterogeneidad esperado por las diferentes características de los estudios incluidos se optó por utilizar un análisis de efectos aleatorios, el cual no permite obtener el peso real de cada estudio. Asimismo, los valores de I2 de los resultados presentados son en su mayoría mayores de 75% y por lo tanto considerados de alta heterogeneidad⁴³. No se pudo evaluar el sesgo de publicación mediante el uso del gráfico de embudo o la prueba de Begg ya que el número de estudios incluidos fue reducido. La mayoría de estos estudios no controlaron a confusores como la comorbilidad con VIH, muchas veces asociada a esta enfermedad, o el consumo de otras sustancias, como el tabaco, que suelen estar presentes en las personas que consumen alcohol^{44,45,47,48}.

Asimismo, los estudios primarios tienen varias limitaciones, especialmente en sesgos y en confusores no identificados y/o no tomados en cuenta, por lo que la calidad no es buena cuando los evaluamos individualmente (Anexo 3). Revisiones Sistemáticas que ~~evalúan~~ evalúan resultado en el tratamiento en pacientes con TB han encontrado similares problemas.⁴⁸ (REF)

En conclusión, se puede afirmar que, pese a las limitaciones mencionadas, el consumo de alcohol así como el alcoholismo es un factor de riesgo asociado a la pérdida de seguimiento durante el tratamiento de tuberculosis, mas no se pudo determinar la asociación con falla ~~está asociado a la falla~~. La relevancia de estos resultados recae en su aplicación tanto por el personal de salud como en los encargados de plantear los programas de tratamiento anti-TB y seguimiento de los pacientes. Al definir como población en riesgo de pérdida de seguimiento a los pacientes alcohólicos se podrá implementar medidas tempranas y de acción más enfáticas y constantes para detectar esta población; y posterior a ello, se podrá elaborar una estrategia de seguimiento a estos. Para futuros estudios se sugiere implementar una medida universal para la definición de la variable alcohol para así poder disminuir el nivel de heterogeneidad.

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Superíndice

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Comentado [CAUG1]: Ver PDF

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto, Resaltar

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Resaltar

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

FALTA PARRAFO DE GRADE

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflictos de interés

Financiamiento: No se recibió financiamiento.

IV.V. Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. [Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf>]
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>
3. World Health Organization (WHO). Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Executive board. Provisional agenda item 6.1. 29 Nov 2013.
4. Organización de las Naciones Unidas. Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible: Una oportunidad para América Latina y El Caribe. Santiago: Organización de las Naciones Unidas; mayo 2016.
5. Brasil PE, Braga JU. Meta-analysis of factors related to health services that predict treatment default by tuberculosis patients. Cad Saude Publica. 2008; 24 Suppl 4:s485-502.
6. Tola HH, Tol A, Shojaeizadeh D, Garmaroudi G. Tuberculosis Treatment Non-Adherence and Lost to Follow Up among TB Patients with or without HIV in Developing Countries: A Systematic Review. Iran J Public Health. 2015 Jan; 44(1):1-11.

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.63 cm + Sangría: 1.9 cm

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Justificado, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente de párrafo predeter., Fuente: (Predeterminada) +Cuerpo (Calibri), 12 pto, Español (Perú)

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente de párrafo predeter., Fuente: (Predeterminada) +Cuerpo (Calibri), 12 pto, Español (Perú)

Con formato: Fuente: 12 pto

7. Peltzer K, Louw JS. Prevalence and factors associated with tuberculosis treatment outcome among hazardous or harmful alcohol users in public primary health care in South Africa. *Afr Health Sci.* 2014 Mar; 14(1):157-66.
8. Sendagire I, Schim Van der Loeff M, Kambugu A, Konde-Lule J, Cobelens F. Urban movement and alcohol intake strongly predict defaulting from tuberculosis treatment: an operational study. *PLoS One.* 2012; 7(5):e35908.
9. Finlay A, Lancaster J, Holtz TH, Weyer K, Miranda A, van der Walt M. Patient- and provider- level risk factors associated with default from tuberculosis treatment, South Africa, 2002: a case-control study. *BMC Public Health.* 2012; 12:56.
10. Muture BN, Keraka MN, Kimuu PK, Kabiru EW, Ombeka VO, Oguya F. Factors associated with default from treatment among tuberculosis patients in Nairobi province, Kenya: A case control study. *BMC Public Health.* 2011; 11:696.
11. de Albuquerque Mde F, de Sá-Leitão CC, Leite-Campelo AR, de Souza WV, Salustiano A. Factores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2001 Jun; 9(6): 368-374.
12. Singla R, Srinath D, Gupta S, Visalakshi P, Khalid UK, Singla N, Gupta UA, Bharty SK, Behera D. Risk factors for new pulmonary tuberculosis patients failing treatment under the Revised National Tuberculosis Control Programme, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 Apr; 13(4):521-6.
13. World Health Statistics 2016 data visualizations dashboard: Harmful use of alcohol. [Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.sdq.3-5-viz?lang=en>]
14. Organización Panamericana de la Salud. Alcohol y salud pública en las Américas. Washington: OPS; 2007. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_public_health_americas_spanish.pdf
15. Pan American Health Organization. Regional Status Report on Alcohol and health in the Americas. Washington: WHO; 2015. Disponible en:

Con formato: Fuente de párrafo predeter., Fuente: (Predeterminada) +Cuerpo (Calibri), 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente de párrafo predeter., Fuente: (Predeterminada) +Cuerpo (Calibri), 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

- http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7670/9789275118559_Eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16. Przybylski G, Dąbrowska A, Trzcińska H. Alcoholism and other socio-demographic risk factors for adverse TB-drug reactions and unsuccessful tuberculosis treatment – data from ten years' observation at the Regional Centre of Pulmonology, Bydgoszcz, Poland. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2014; 20: 444-453.
 17. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health*. 2008; 8:289.
 18. Lackey B, Seas C, Van der Stuyft P, Otero L. Patient characteristics associated with tuberculosis treatment default: a cohort study in a high-incidence area of Lima, Peru. *PLOS ONE*. 2015; 10(6).
 19. Yaya I, Landoh DE, Saka B, et al. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV and AIDS at the regional hospital of Sokodé, Togo. *BMC Public Health*. 2014; 14:1308.
 20. Wandera B, Tumwesigye NM, Nankabirwa JI, et al. Alcohol Consumption among HIV- Infected Persons in a Large Urban HIV Clinic in Kampala Uganda: A Constellation of Harmful Behaviors. Haberer JE, ed. *PLoS ONE*. 2015; 10(5):e0126236.
 21. Silva MC, Ximenes RA, Miranda DB, Arraes LW, Mendes M, Melo AC, Fernandes PR. Risk- factors for non-adherence to antiretroviral therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009; 51(3):135-9.
 22. Ahmed AT, Karter AJ, Liu J. Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2006; 23(7):795-802.
 23. Thomas RM, Francis Gerstel PA, Williams EC, Sun H, Bryson CL, Au DH, Bradley KA. Association between alcohol screening scores and diabetic self-care behaviors. *Fam Med*. 2012 Sep; 44(8):555-63.
 24. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of

Con formato: Fuente de párrafo predeter., Fuente: (Predeterminada) +Cuerpo (Calibri), 12 pto, Español (Perú)

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Justificado, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Justificado, Interlineado: 1.5 líneas

- nonrandomised studies in meta-analyses. [INTERNET]. University of Ottawa, Department of Epidemiology and Community Medicine.
25. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003; 327(7414):557–60.
 26. Campani ST, Moreira Jda S, Tietbohel CN. Pulmonary tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health: predictors of treatment noncompliance in the city of Porto Alegre, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011 Nov-Dec; 37(6):776-82.
 27. Deheinzelin D, Takagaki TY, Sartori AM, Leite OH, Amato Neto V, de Carvalho CR. Predictive factors of abandoning treatment in tuberculosis patients. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1996 Jul-Aug; 51(4):131-5.
 28. Diel R, Niemann S. Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Feb; 7(2):124-31.
 29. Hasker E, Khodjikhonov M, Usarova S, Asamidinov U, Yuldashova U, van der Werf MJ, Uzakova G, Veen J. Default from tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; Who are these defaulters and why do they default? *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 97.
 30. Jakubowiak WM, Bogorodskaya EM, Borisov SE, Danilova ID, Kourbatova EV. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Jan; 11(1):46-53.
 31. Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Apr; 14(4):454-63.
 32. Lesnic E, Ustian A, Pop CM. The role of exogenous risk factors of antituberculosis treatment failure. *Clujul Med*. 2016; 89(3): 396–401.
 33. Lillebaek T, Poulsen S, Kok-Jensen A. Tuberculosis treatment in Denmark: treatment outcome for all Danish patients in 1992. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999 Jul; 3(7):603-12.
 34. Pablos-Méndez A, Knirsch CA, Barr RG, Lerner BH, Frieden TR. Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City. *Am J Med*. 1997 Feb; 102(2):164-70.
 35. Roy N, Basu M, Das S, Mandal A, Dutt D, Dasgupta S. Risk factors associated with default among tuberculosis patients in Darjeeling district

- of West Bengal, India. *J Family Med Prim Care*. 2015 Jul-Sep; 4(3):388-94.
36. Santha T, Garg R, Frieden TR, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi PG, Selvakumar N, Ganapathy S, Charles N, Rajamma J, Narayanan PR. 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*. 2002 Sep; 6(9):780-8.
37. Vijay S, Kumar P, Chauhan LS, Vollepore BH, Kizhakkethil UP, Rao SG. Risk factors associated with default among new smear positive TB patients treated under DOTS in India. *PLoS One*. 2010 Apr 6; 5(4):e10043.
38. Volkmann T, Moonan PK, Miramontes R, Oeltmann JE. Tuberculosis and excess alcohol use in the United States, 1997-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Jan; 19(1):111-9.
39. Wohleben J, Makhmudova M, Saidova F, Azamova S, Mergenthaler C, Verver S. Risk factors associated with loss to follow-up from tuberculosis treatment in Tajikistan: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 543. Published online 2017 Aug 4.
40. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis-Revisión 2013 (actualizado en diciembre del 2014). Ginebra: OMS; 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343_spa.pdf
41. Chen J, Iglesias M, Chafloque R, et al. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. *Rev. cuerpo méd. HNAAA*: 6(2); 2013.
42. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006 Feb; 61(2):158-63. Epub 2005 Oct 27.
- 42-43. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sept; 327: 552-560.
- 43-44. Jee SH, Golub JE, Jo J, Park IS, Ohrr H, Samet JM. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean men and women. *Am J Epidemiol*. 2009 Dec 15; 170(12):1478-85.

Con formato: Fuente de párrafo predeter., Fuente: (Predeterminada) +Cuerpo (Calibri), 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

44-45. Pawloski A, Jansson M et al. Tuberculosis and HIV Co-Infection. PLoS. 2012; 8(2).

45-46. Pimpin L, Drumright L.N. Tuberculosis and HIV co-infection in European Union and European Economic. Eur Respir J 2011; 38: 1382-1392.

47. Millet J, Moreno A, et al. Factors that influence current tuberculosis epidemiology. European Spine Journal. 2012 Jun; 22(4): 539-48.

46. Huangfu P, Pearson F, Ugarte-Gil C, Critchley J. Diabetes and poor tuberculosis treatment outcomes: issues and implications in data interpretation and analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2017; 21(12): 1214-1219.

48.

VI. Anexos

▲
▲
▲

Con formato: Fuente: Sin Negrita

Con formato: Justificado, Espacio Antes: 0 pto, Después: 10 pto, Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Párrafo de lista, Justificado, Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0.63 cm + Sangría: 1.27 cm

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto,

Con formato: Sangría: Izquierda: 0.63 cm

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto,

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita, Español (Perú)

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) +Cuerpo (Calibri), Español (Perú)

Con formato: Normal, Espacio Después: 0 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita, Español (Perú)

Con formato: Normal, Espacio Después: 0 pto

Anexo 1: Definición operacional de las variables

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pts

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

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis-Revisión 2013 (actualizado en diciembre del 2014).

Ginebra: OMS; 2013. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343_spa.pdf

- Con formato: Normal, Sangría: Primera línea: 0 cm, Espacio Después: 0 pto
- Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial
- Con formato: Normal, Espacio Después: 0 pto
- Con formato: Normal, Sangría: Primera línea: 0 cm, Espacio Después: 0 pto

Anexo 2: Términos de búsqueda

PUBMED/Medline

(((((tuberculosis[MeSH Terms] OR tuberculosis)))) AND (((("alcohol"[All Fields] OR "alcohol consumption"[All Fields] OR "alcohol abuse"[All Fields] OR ("alcohol drinking"[MeSH Terms] OR ("alcohol"[All Fields] AND "drinking"[All Fields]) OR "alcohol drinking"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohol use"[All Fields]) OR ("alcohol drinking"[MeSH Terms] OR ("alcohol"[All Fields] AND "drinking"[All Fields]) OR "alcohol drinking"[All Fields] OR ("alcohol"[All Fields] AND "intake"[All Fields]) OR "alcohol intake"[All Fields])) OR "Alcohol Drinking"[Mesh]) OR "Risk Factors"[Mesh])) AND (((("Treatment Outcome"[Mesh] or "Treatment Outcome"[Mesh] or "Lost to follow up"[Mesh])

(((((tuberculosis[MeSH Terms] OR tuberculosis)))) AND (((("alcohol"[All Fields] OR "alcohol consumption"[All Fields] OR "alcohol abuse"[All Fields] OR ("alcohol drinking"[MeSH Terms] OR ("alcohol"[All Fields] AND "drinking"[All Fields]) OR "alcohol drinking"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohol use"[All Fields]) OR ("alcohol drinking"[MeSH Terms] OR ("alcohol"[All Fields] AND "drinking"[All Fields]) OR "alcohol drinking"[All Fields] OR ("alcohol"[All Fields] AND "intake"[All Fields]) OR "alcohol intake"[All Fields])) OR "Alcohol Drinking"[Mesh]) OR "Risk

Factors"[Mesh])) AND ((((((("Treatment Outcome"[Mesh] or "Treatment Outcome"[Mesh] or "Failure"[Mesh])

SCOPUS

ALL ("tuberculosis") AND (ALL ("alcohol use") OR ALL ("alcohol consumption")) AND ALL ("outcome")

EMBASE:

#1 "alcohol consumption"/exp OR "alcohol abuse" exp

#2 "tuberculosis"/exp

#3 "treatment outcome"/ exp OR "mortality/exp OR "death"/exp

LILACS

Tuberculosis AND alcohol

Con formato: Español (Perú)

Anexo 3: Escala de Newcastle Ottawa modificada para estudios tipo cohorte

Estudio	Selección				Comparabilidad	Resultados			Total
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio (para efectos secundarios)		Comparabilidad de cohortes en la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	Fue el seguimiento lo suficientemente largo para que ocurran los resultados	
Dehejnzelin	*	*		*		*	*	*	6
Diel	*	*		*		*	*	*	6
Kliiman	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Lackey	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Lillebaek		*	*	*	*	*	*	*	7
Pablos-Mendez	*	*	*	*		*	*		6
Santha	*	*	*	*	*	*	*		7
Sendagire	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Volkman	*	*	*	*	*	*	*	*	8

Anexo 4: Escala de Newcastle Ottawa modificada para estudios tipo casos y controles

Estudios	Selección				Comparabilidad	Exposición			Total
	¿Es la definición de caso adecuada?	Representatividad de los casos	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis	Determinación de la exposición	Mismo método de verificación para casos y controles	Tasa de no respuesta	
Campani	*	*	*	*	*		*		6
de Albuquerque	*	*	*	*	*		*		6
Hasker	*	*	*	*	*		*		6
Jakubowiak	*	*	*	*	*		*		6
Lesnic	*	*	*	*	*		*		6
Mutire	*	*	*	*	*		*		6
Roy	*	*	*	*	*		*		6
Singla	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Vijay	*	*	*	*	*		*		6
Wohleben	*	*	*	*	*		*		6

<u>Autor</u>	<u>Año de publicación</u>	<u>Región</u>	<u>Población (n)</u>	<u>Diseño</u>	<u>Medida de asociación</u>	<u>Duración (meses)</u>	<u>Definición de consumo de alcohol</u>	<u>Resultado</u>	<u>MNOs*</u>
--------------	---------------------------	---------------	----------------------	---------------	-----------------------------	-------------------------	---	------------------	--------------

Tabla 1: Características de los estudios incluidos para la asociación entre el consumo de alcohol y la respuesta negativa al tratamiento de TB:

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: Sin Negrita

<u>Campani (26)</u>	2011	Brasil	436	Casos y controles	OR	24	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	6
<u>De Albuquerque (11)</u>	2001	Brasil	286	Casos y controles	OR	41	Alcohólico/No alcohólico (bebe excesivamente /bebe social no bebe)	Falla	6
<u>Deheinzlin (27)</u>	1996	Brasil	185	Cohorte prospectivo	RR	36	No consumo de alcohol/Consumo de alcohol	Pérdida del seguimiento	6
<u>Diel (28)</u>	2013	Alemania	514	Cohorte prospectivo	RR	24	Alcohólico/No alcohólico DSMIV	Pérdida del seguimiento	6
<u>Hasker (29)</u>	2008	Uzbekistán	258	Casos y controles	OR	12	Alcohólico/No alcohólico ABUSO/NO ABUSO	Pérdida del seguimiento	6
<u>Jakubowiak (30)</u>	2007	Rusia	1222	Casos y controles	RR	6	Alcohólico/No alcohólico ABUSO/NO ABUSO	Pérdida del seguimiento	6
<u>Kiiman (31)</u>	2010	Estonia	890	Cohorte retrospectivo	RR	36	Alcohólico/No alcohólico ABUSO/NO ABUSO	Pérdida del seguimiento	8
<u>Lackey (18)</u>	2015	Perú	1282	Cohorte prospectivo	RR	24	No consumo/ si consumo	Perdida del seguimiento	8
<u>Lesnic (32)</u>	2016	Moldavia	306	Casos y controles	OR	48	Alcohólico/No alcohólico ABUSO/CRONICO	Falla	6
<u>Lillebaek (33)</u>	1999	Dinamarca	210	Cohorte retrospectivo	RR	48	Alcohólico /no alcohólico Abuso/no abuso	Pérdida del seguimiento	7
<u>Muturu (10)</u>	2011	Kenia	274	Casos y controles	OR	28	Alcohólico/No alcohólico Abuso/no abuso	Pérdida del seguimiento	6
<u>Pablos-Mendez (34)</u>	1997	Estados Unidos	184	Cohorte retrospectivo	RR	42	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	6
<u>Roy (35)</u>	2015	India	157	Casos y controles	OR	5	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	6
<u>Santha (36)</u>	2002	India	581	Cohorte prospectivo	RR	11	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	7
<u>Sendagire (8)</u>	2012	Uganda	267	Cohorte prospectivo	RR	12	No consumo de alcohol/ 1-3 días a la semana/ bebe todos los días	Pérdida del seguimiento	8
<u>Singla (12)</u>	2009	India	118	Casos y controles	OR	21	Alcohólico/no alcohólico	Falla	8
<u>Vijay (37)</u>	2010	India	929	Casos y controles	OR	12	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	6
<u>Volkman (38)</u>	2015	Estados Unidos	207307	Cohorte retrospectivo	RR	180	Alcohólico/No alcohólico Exceso no exceso	Pérdida del seguimiento	8
<u>Wohlleben (39)</u>	2017	Tayikistán	814	Casos y controles	OR	24	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	6

*NOS: escala de New Castle-Ottawa

Tabla 2: Resumen de los estudios incluidos:

Con formato: Fuente: Sin Negrita

<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Resultado</u>	<u>Población que consumió</u>	<u>Población que no consumió</u>	<u>Población que no consumió</u>	<u>Población que no consumió</u>	<u>OR/RR crudo</u>	<u>Intervalo de confianza 95%</u>
--------------	------------	------------------	-------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	--------------------	-----------------------------------

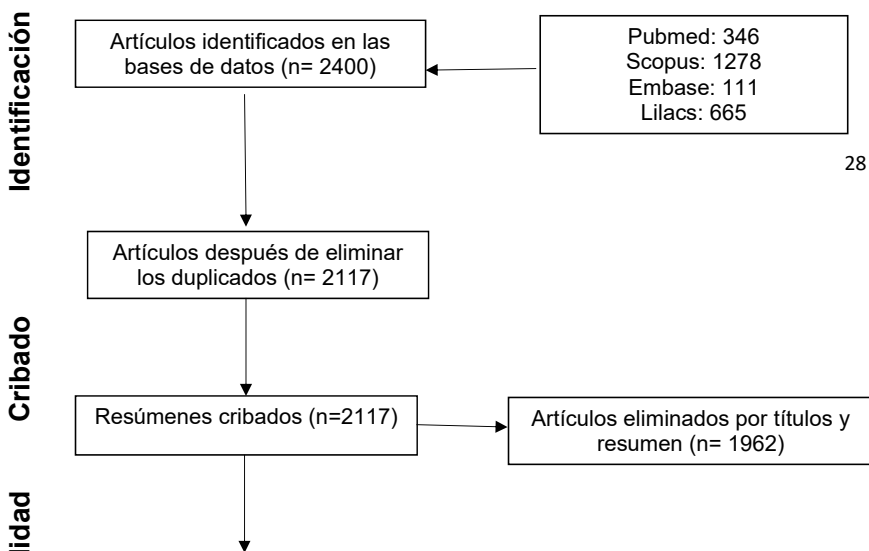
			alcohol/ alcohólica e hizo el evento	alcohol/ alcohólica total	alcohol/ no alcohólica e hizo el evento	alcohol/ no alcohólica		
<u>Campani</u>	<u>2011</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>67</u>	<u>100</u>	<u>151</u>	<u>336</u>	<u>2.49</u>	<u>1.56-3.98</u>
<u>De Albuquerque Deheinzelin</u>	<u>2001</u>	<u>Falla</u>	<u>42</u>	<u>151</u>	<u>19</u>	<u>135</u>	<u>2.35</u>	<u>1.29-4.29</u>
	<u>1996</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>29</u>	<u>47</u>	<u>58</u>	<u>138</u>	<u>1.47</u>	<u>1.09-1.98</u>
<u>Diel</u>	<u>2003</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>38</u>	<u>127</u>	<u>16</u>	<u>387</u>	<u>7.24</u>	<u>4.18-12.53</u>
<u>Hasker</u>	<u>2008</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>17</u>	<u>21</u>	<u>100</u>	<u>237</u>	<u>5.82</u>	<u>1.90-17.83</u>
<u>Jakubowiak</u>	<u>2007</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>31</u>	<u>252</u>	<u>34</u>	<u>970</u>	<u>3.86</u>	<u>2.32-6.42</u>
<u>Kliiman</u>	<u>2010</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>70</u>	<u>440</u>	<u>25</u>	<u>450</u>	<u>3.86</u>	<u>1.85-4.43</u>
<u>Lackey</u>	<u>2015</u>	<u>Perdida de seguimiento</u>	<u>111</u>	<u>813</u>	<u>31</u>	<u>469</u>	<u>3.28</u>	<u>2.38-4.52</u>
<u>Lesnic</u>	<u>2016</u>	<u>Falla</u>	<u>97</u>	<u>110</u>	<u>104</u>	<u>196</u>	<u>6.60</u>	<u>3.47-12.56</u>
<u>Lillebaek</u>	<u>1999</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>2</u>	<u>47</u>	<u>4</u>	<u>163</u>	<u>1.73</u>	<u>0.33-9.18</u>
<u>Mutire</u>	<u>2011</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>44</u>	<u>57</u>	<u>76</u>	<u>217</u>	<u>6.28</u>	<u>3.19-12.38</u>
<u>Pablos Mendez</u>	<u>1997</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>29</u>	<u>48</u>	<u>59</u>	<u>136</u>	<u>1.39</u>	<u>1.03-1.88</u>
<u>Roy</u>	<u>2015</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>39</u>	<u>65</u>	<u>40</u>	<u>92</u>	<u>1.95</u>	<u>1.02-3.72</u>
<u>Santha</u>	<u>2002</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>41</u>	<u>146</u>	<u>54</u>	<u>435</u>	<u>2.26</u>	<u>1.58-3.24</u>
<u>Sendagire</u>	<u>2012</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>34</u>	<u>155</u>	<u>10</u>	<u>112</u>	<u>2.46</u>	<u>1.27-4.76</u>
<u>Singla</u>	<u>2009</u>	<u>Falla</u>	<u>8</u>	<u>27</u>	<u>34</u>	<u>91</u>	<u>0.71</u>	<u>0.28-1.79</u>
<u>Vijay</u>	<u>2010</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>191</u>	<u>371</u>	<u>198</u>	<u>558</u>	<u>1.93</u>	<u>1.48-2.52</u>
<u>Volkman</u>	<u>2015</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>1100</u>	<u>30958</u>	<u>3578</u>	<u>176349</u>	<u>1.75</u>	<u>1.64-1.87</u>
<u>Wohleben</u>	<u>2017</u>	<u>Pérdida del seguimiento</u>	<u>13</u>	<u>27</u>	<u>247</u>	<u>787</u>	<u>2.03</u>	<u>0.94-4.38</u>

← Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Figura 1: Búsqueda de estudios que evalúan asociación entre el consumo de alcohol y la mala respuesta al tratamiento.

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto



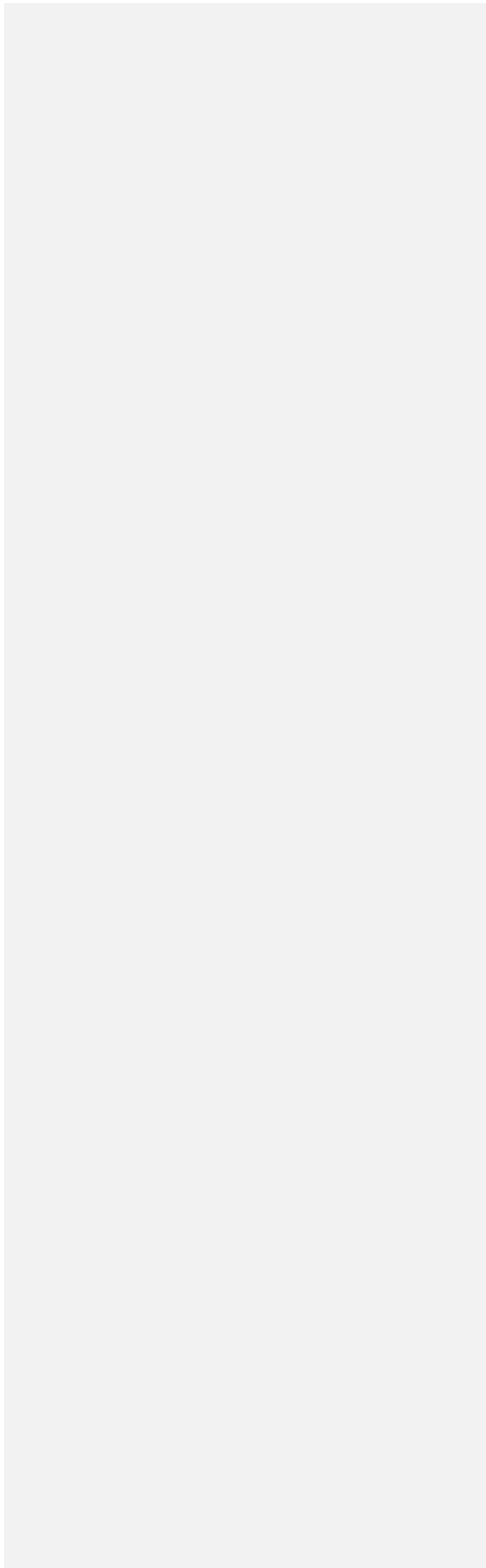
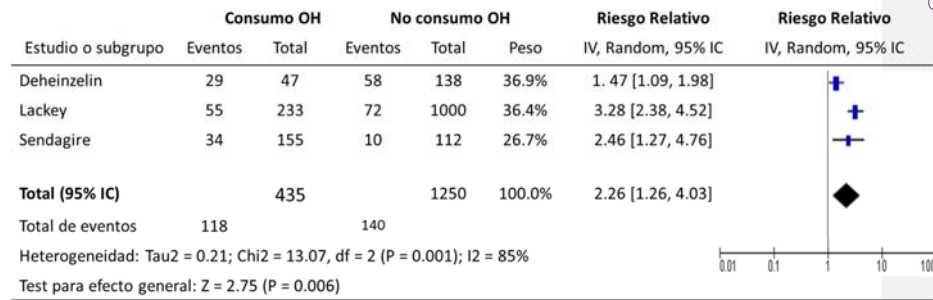


Figura 2. Estudios tipo cohorte que evalúan el efecto del consumo de alcohol y su relación a la pérdida del seguimiento durante el tratamiento de TB pulmonar.



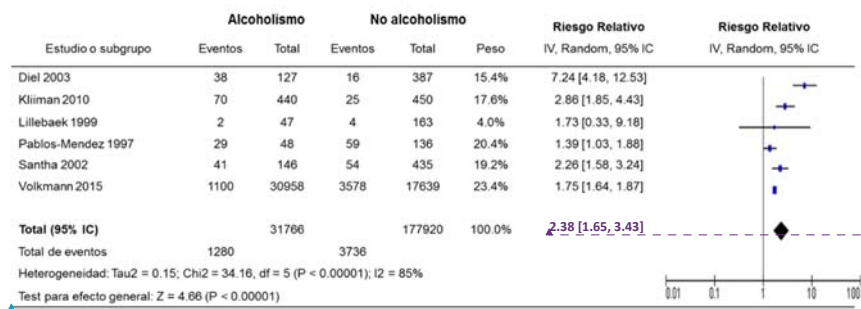
Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: 12 pto

Figura 3: Estudios tipo cohorte que evalúan el alcoholismo y su relación a la pérdida del seguimiento durante el tratamiento de TB pulmonar.



Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

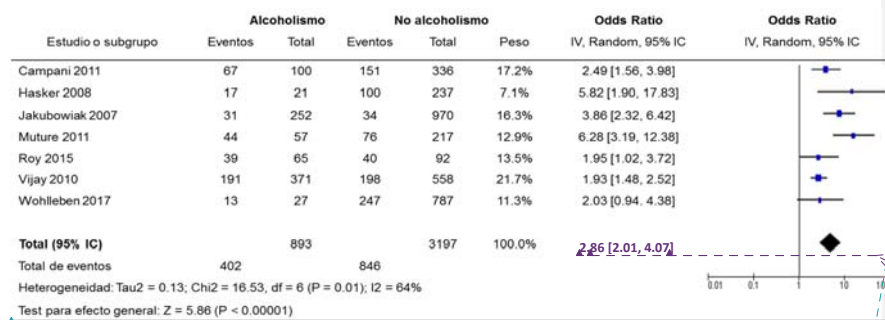
Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, Negrita, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: 7 pto, Negrita

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Figura 4: Estudios tipo casos y controles que evalúan el alcoholismo y su relación a la pérdida del seguimiento durante el tratamiento de TB pulmonar.



Con formato: Fuente: Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

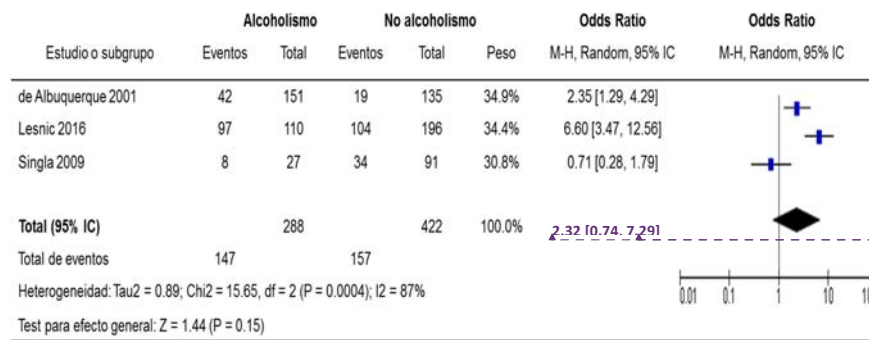
Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, Negrita, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: 7 pto, Negrita

Con formato: Fuente: Negrita

Con formato: Fuente: 7 pto, Negrita

Figura 5.5. Estudios tipo casos y controles que evalúan el alcoholismo y su relación a falla durante el tratamiento de TB pulmonar.



Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: Negrita

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, Negrita, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: 8 pto, Negrita

Con formato: Fuente: 8 pto, Negrita

Autor	Año de publicación	Región	Población (n)	Diseño	Medida de asociación	Duración (meses)	Definición de consumo de alcohol	Resultado
-------	--------------------	--------	---------------	--------	----------------------	------------------	----------------------------------	-----------

Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas

Tabla N°1 Características de los estudios incluidos para la asociación entre el consumo de alcohol y la respuesta negativa al tratamiento de TB:

Con formato: Fuente: 12 pto

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Campari (26)	2011	Brasil	436	Casos y controles	OR	24	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
De Albuquerque (14)	2004	Brasil	286	Casos y controles	OR	44	Alcohólico/No alcohólico (bebe excesivamente /bebe social no bebe)	Falla	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Dehoizellin (27)	1996	Brasil	185	Cohorte prospectivo	RR	36	No consumo de alcohol/Consumo de alcohol	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Diel (28)	2013	Alemania	514	Cohorte prospectivo	RR	24	Alcohólico/No alcohólico DSMIV.	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Hasker (29)	2008	Uzbekistán	258	Casos y controles	OR	12	Alcohólico/No alcohólico ABUSO/NO ABUSO	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Jakubowiak (30)	2007	Rusia	1222	Casos y controles	RR	6	Alcohólico/No alcohólico ABUSO/NO ABUSO	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Kiiman (31)	2010	Estonia	890	Cohorte retrospectivo	RR	36	Alcohólico/No alcohólico ABUSO/NO ABUSO	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Lackey (18)	2015	Perú	1282	Cohorte prospectivo	RR	24	No consumo/ si consumo	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Lesnic (32)	2016	Moldavia	306	Casos y controles	OR	48	Alcohólico/No alcohólico ABUSO/CRONICO	Falla	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Lillebaek (33)	1999	Dinamarca	210	Cohorte retrospectivo	RR	48	Alcohólico /no alcohólico Abuso/no abuso	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Muturu (10)	2011	Kenia	274	Casos y controles	OR	28	Alcohólico/No alcohólico Abuso/no abuso	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Pablos-Mendez (34)	1997	Estados Unidos	184	Cohorte retrospectivo	RR	42	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Roy (35)	2015	India	157	Casos y controles	OR	5	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Santha (36)	2002	India	581	Cohorte prospectivo	RR	11	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Sendagire (8)	2012	Uganda	267	Cohorte prospectivo	RR	12	No consumo de alcohol/ 1-3 días a la semana/ bebe todos los días	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Singla (42)	2009	India	118	Casos y controles	OR	24	Alcohólico/no alcohólico	Falla	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Vijay (37)	2010	India	929	Casos y controles	OR	12	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas

Volkman (38)	2015	Estados Unidos	207307	Cohorte retrospectivo	RR	180	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Wohlgen (39)	2017	Tayikistán	814	Casos y controles	OR	24	Alcohólico/No alcohólico	Pérdida del seguimiento	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas

← - - - Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Tabla N° 2 Resumen de los estudios incluidos

Con formato: Fuente: 12 pto

Autor	Año	Resultado	Población que consumió alcohol/ e hizo el evento	Población que consumió alcohol/ total	Población que no consumió alcohol/ no hizo el evento	Población que no consumió alcohol/ alcohólica	OR/RR crudo	Intervalo de confianza 95%	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Campani	2011	Pérdida del seguimiento	67	400	151	336	2.49	1.50-3.98	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
De Albuquerque	2004	Falla	42	151	19	135	2.35	1.29-4.29	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Deheinzelin	1996	Pérdida del seguimiento	29	47	58	138	1.47	1.09-1.98	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Diel	2003	Pérdida del seguimiento	38	127	16	387	7.24	4.18-12.53	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Hasker	2008	Pérdida del seguimiento	17	21	100	237	5.82	1.90-17.83	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Jakubowiak	2007	Pérdida del seguimiento	31	252	34	970	3.86	2.32-6.42	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Kliiman	2010	Pérdida del seguimiento	70	440	25	450	3.86	1.85-4.43	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Lackey	2015	Perdida de seguimiento	111	813	31	469	3.28	2.38-4.52	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Lesnic	2016	Falla	97	110	104	196	6.60	3.47-12.56	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Lillebaek	1999	Pérdida del seguimiento	2	47	4	163	1.73	0.33-9.18	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas
Mutare	2011	Pérdida del seguimiento	44	57	76	217	6.28	3.19-12.38	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas

		seguimiento								
Pablos-Mendez	1997	Pérdida del seguimiento	29	48	59	136	1.39	1.03 1.88	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas	
Roy	2015	Pérdida del seguimiento	39	65	40	92	1.95	1.02 3.72	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas	
Santha	2002	Pérdida del seguimiento	44	146	54	435	2.26	1.58 3.24	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas	
Sodagiro	2012	Pérdida del seguimiento	34	155	10	112	2.46	1.27 4.76	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas	
Singla	2009	Falla	8	27	34	94	0.71	0.28 1.79	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas	
Vijay	2010	Pérdida del seguimiento	191	371	198	558	1.93	1.48 2.52	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas	
Volkmann	2015	Pérdida del seguimiento	1100	30958	3578	176349	1.75	1.64 1.87	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas	
Wohlleben	2017	Pérdida del seguimiento	13	27	247	787	2.03	0.94 4.38	Con formato: Espacio Después: 0 pto, Interlineado: 1.5 líneas	
									Con formato: Interlineado: 1.5 líneas	

Página 6: [1] Con formato	toshiba	16/01/2018 13:26:00
----------------------------------	----------------	----------------------------

Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 +
Alineación: Izquierda + Alineación: 0.5 cm + Sangría: 1.77 cm

Página 6: [2] Con formato	toshiba	16/01/2018 13:25:00
----------------------------------	----------------	----------------------------

Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 +
Alineación: Izquierda + Alineación: 0.5 cm + Sangría: 1.77 cm

Página 6: [3] Con formato	toshiba	18/01/2018 18:06:00
----------------------------------	----------------	----------------------------

Interlineado: 1.5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 +
Alineación: Izquierda + Alineación: 0.63 cm + Sangría: 1.9 cm