

REVISION SISTEMATICA

Factores de riesgo asociados al retraso diagnóstico y terapéutico de la tuberculosis extrapulmonar en Latinoamérica: Una revisión sistemática

Maísa Mendes Cumerlatto, Maria Vitória Bocardi Zacchi, Barbara Suelen Lobos Vera, Anderson Angus Aquino Junior, Maria Luiza Sousa Simões, Laura Val Campos, Gian Carlos Trento Granella, André Luís de Souza Beloni, Leonardo Frank de Souza, Yuri Correia Potulhak, Lucas Cassiano Amorim de Moraes, y Andrea Paola Britos Gómez

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay

DOI: 10.5281/zenodo.17783181

Publicado: 2 de diciembre, 2025

Resumen

Antecedentes: La tuberculosis extrapulmonar (EPTB) representa un desafío diagnóstico significativo. Sus manifestaciones paucibacilares e inespecíficas, que requieren métodos invasivos para la toma de muestras, a menudo conducen a un retraso diagnóstico. Este retraso está asociado con una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en formas graves como la meningitis tuberculosa. **Objetivo:** Identificar y sintetizar la evidencia analítica disponible sobre los factores de riesgo (demográficos, clínicos o del sistema de salud) asociados con el retraso diagnóstico o terapéutico en pacientes con EPTB en Latinoamérica. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA y Cochrane. Se ejecutaron búsquedas en las bases de datos PubMed/MEDLINE, LILACS y SciELO. Se incluyeron estudios observacionales analíticos (cohorte, caso-control, transversal analítico) que evaluaran la asociación entre un factor de riesgo y el retraso diagnóstico/terapéutico en EPTB en Latinoamérica. **Resultados:** La búsqueda identificó 40 registros; 39 fueron cribados tras eliminar duplicados. De estos, 35 fueron excluidos en la fase de título y resumen. Se recuperaron 4 artículos para evaluación a texto completo. Los 4 estudios fueron excluidos en esta fase. El motivo principal de exclusión ($n = 3$) fue la agregación de datos, donde los análisis de riesgo se realizaron para cohortes de «tuberculosis» en general, sin desglosar los resultados para el subgrupo de EPTB. Un estudio ($n = 1$) fue excluido por evaluar un desenlace incorrecto (mortalidad). No se identificó ningún estudio (0 estudios) que cumpliera con los criterios de inclusión. **Conclusión:** Esta revisión sistemática identifica una brecha de evidencia crítica. No existen estudios analíticos publicados que cuantifiquen los factores de riesgo de retraso diagnóstico para la EPTB en Latinoamérica. Esta ausencia de datos, causada por la agregación de la EPTB con la TB pulmonar en la vigilancia y la investigación, impide el diseño de políticas de detección temprana basadas en evidencia. Se requiere una modificación urgente de los sistemas de recolección de datos para desagregar los casos por sitio de enfermedad.

Palabras clave: Tuberculosis Extrapulmonar, Retraso Diagnóstico, Factores de Riesgo, Latinoamérica, Revisión Sistemática

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las principales amenazas para la salud pública a nivel global. Según estimaciones recientes, en 2023 se reportaron aproximadamente 10.8 millones de casos nuevos (1). Si bien la tuberculosis pulmonar (TBP) es la forma más común y la principal vía de transmisión, la tuberculosis extrapulmonar (EPTB) —que afecta a órganos fuera de los pulmones— representa una proporción significativa y creciente de la carga de morbilidad (2,3).

A nivel mundial, la EPTB constituye aproximadamente el 16% de todos los casos de TB notificados (4,5). Sin embargo, esta proporción varía drásticamente según el estado inmunológico del paciente, situándose entre 15–20% en individuos inmunocompetentes y superando el 50–60% en personas viviendo con VIH (PVVIH) (6).

A diferencia de la TBP, el diagnóstico de la EPTB presenta desafíos clínicos y microbiológicos fundamentales. La naturaleza inherentemente paucibacilar de la EPTB (baja carga de bacilos en las muestras) reduce drásticamente la sensibilidad de los métodos diagnósticos convencionales, como la baciloscopia y, en menor medida, el cultivo (7,8). Además, sus manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas y el acceso a las muestras diagnósticas a menudo requiere procedimientos invasivos (p. ej., biopsias de tejido, aspirados de ganglios, punción lumbar), que no están universalmente disponibles (7).

Estas dificultades diagnósticas intrínsecas conducen frecuentemente a un retraso diagnóstico y terapéutico. Este retraso no es una mera métrica de proceso; tiene consecuencias clínicas devastadoras. En formas graves como la tuberculosis meníngea (TBM), el retraso en el diagnóstico es el principal factor pronóstico, resultando en que más del 50% de los pacientes fallecen o sobreviven con secuelas neurológicas permanentes e irreversibles (9). De manera similar, el retraso en la TB espinal (enfermedad de Pott) puede llevar a un colapso vertebral y un compromiso neurológico permanente.

La región de Latinoamérica y el Caribe (LAC) mantiene una alta carga de morbilidad por TB, con una compleja interacción de factores de riesgo. A pesar de esto, la literatura de soporte indica una limitación significativa en los datos epidemiológicos específicos sobre la carga y las características de la EPTB en la región (10). No está claro qué factores específicos —ya sean del paciente (p. ej., coinfección por VIH), clínicos (p. ej., sitio de EPTB) o del sistema de salud (p. ej., múltiples consultas previas)— contribuyen a la demora diagnóstica en este contexto.

Identificar estos factores de riesgo es un paso esencial para diseñar intervenciones de salud pública costoefectivas que mejoren el índice de sospecha, optimicen la ruta diagnóstica y reduzcan la morbilidad y mortalidad asociadas a la EPTB. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue identificar y sintetizar la evidencia analítica disponible sobre los factores de riesgo asociados con el retraso diagnóstico o terapéutico en pacientes con tuberculosis extrapulmonar en Latinoamérica.

2. MÉTODOS

2.1 Diseño y registro

Se condujo una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices establecidas en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* y se adhirió a la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (11). El protocolo de esta revisión se estableció a priori y fue aprobado antes del inicio de la búsqueda de estudios.

2.2 Criterios de elegibilidad

Se utilizó el formato PIS (Población, Intervención/Exposición, Outcome/Desenlace, Study Design) para definir los criterios de elegibilidad:

- **(P) Población:** Pacientes de cualquier edad con diagnóstico confirmado de EPTB (cualquier sitio anatómico no pulmonar) en países de Latinoamérica y el Caribe.
- **(I) Intervención/Exposición:** Factores de riesgo demográficos, clínicos o del sistema de salud.
- **(O) Desenlace (Outcome):** Retraso diagnóstico (tiempo desde el inicio de síntomas al diagnóstico) o retraso terapéutico (tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento), medido de forma categórica (p. ej., >30 días) o continua.
- **(S) Tipo de Estudio (Study Design):** Estudios observacionales analíticos (cohorte, caso-control, transversal analítico) que reportaran una medida de asociación (p. ej., odds ratio, risk ratio) o datos brutos para su cálculo.

Se incluyeron estudios sin restricción de idioma o fecha de publicación. Los estudios mixtos (TBP y EPTB) solo fueron considerados elegibles si los datos de la cohorte de EPTB se reportaban de forma separada. Se excluyeron revisiones, editoriales, reportes de caso ($N < 10$) y estudios puramente descriptivos.

2.3 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se diseñó una estrategia de búsqueda exhaustiva para cuatro conceptos clave: (1) tuberculosis extrapulmonar, (2) retraso diagnóstico/terapéutico, (3) contexto geográfico (Latinoamérica) y (4) estudios analíticos/factores de riesgo. Las búsquedas se ejecutaron en las bases de datos PubMed/MEDLINE, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y SciELO. Se utilizaron combinaciones de términos controlados (MeSH, DeCS) y palabras clave adaptadas a la sintaxis de cada base de datos. Todos los registros identificados se consolidaron en un archivo maestro. El archivo consolidado y deduplicado está disponible bajo petición a los autores.

2.4 Selección de estudios y extracción de datos

Los registros identificados se consolidaron y deduplicaron. Posteriormente, se realizó un cribado (*screening*) de títulos y resúmenes basado estrictamente en los criterios de elegibilidad. Los artículos que superaron esta fase fueron recuperados para su evaluación a texto completo. El proceso de selección fue trazable y documentado. Se diseñó un formulario de extracción de datos estandarizado para recopilar información sobre: (1) características del estudio (autor, año, país), (2) diseño, (3) características de la

población (N, sitio de EPTB), (4) definición operacional de «retraso», (5) factores de riesgo evaluados y (6) medidas de asociación (crudas y ajustadas).

2.5 *Evaluación de riesgo de sesgo*

Se estableció evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios observacionales analíticos incluidos mediante la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Esta herramienta evalúa la selección de las cohortes, la comparabilidad de los grupos y la evaluación del desenlace.

2.6 *Síntesis de datos*

El método de síntesis primario definido en el protocolo fue una síntesis narrativa estructurada, agrupando los factores de riesgo identificados por dominios (paciente, clínico, sistema de salud). Se planificó además una síntesis cuantitativa (metaanálisis) de efectos aleatorios (modelo DerSimonian-Laird) si se identificaban tres o más estudios que evaluaran la asociación para el mismo factor de riesgo (p. ej., VIH) y utilizaran una definición comparable del desenlace (retraso).

3. RESULTADOS

3.1 *Búsqueda y selección de estudios*

La estrategia de búsqueda en PubMed/MEDLINE, LILACS y SciELO resultó en la identificación de 40 registros. Después de eliminar 1 duplicado, se procedió al cribado (*screening*) de 39 títulos y resúmenes únicos. En esta fase de cribado, 35 registros fueron excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad, principalmente por centrarse exclusivamente en tuberculosis pulmonar, tener un diseño de estudio no analítico (p. ej., cualitativo, revisión) o realizarse en poblaciones fuera de Latinoamérica. Los 4 artículos restantes fueron recuperados para una evaluación de texto completo (Figura 1).

3.2 *Elegibilidad y exclusión de estudios*

Durante la evaluación de texto completo, los 4 informes fueron excluidos. El criterio fundamental del protocolo exigía que los estudios con cohortes mixtas (pulmonar y extrapulmonar) debían reportar un análisis de asociación de factores de riesgo para el retraso diagnóstico específicamente para el subgrupo de EPTB. Ninguno de los estudios evaluados cumplió con este criterio. Tres estudios (12–14) fueron excluidos porque, aunque medían el retraso, realizaban el análisis sobre la cohorte general de «Tuberculosis», sin desglosar los resultados para EPTB. Un estudio (15) fue excluido adicionalmente porque su desenlace analítico principal era la mortalidad, no el retraso diagnóstico. La Tabla 1 detalla los motivos específicos de exclusión para estos 4 estudios.

3.3 *Síntesis de hallazgos*

Tras la aplicación exhaustiva y sistemática de los criterios de elegibilidad, ningún estudio (0 estudios) cumplió con los requisitos para ser incluido en la síntesis narra-

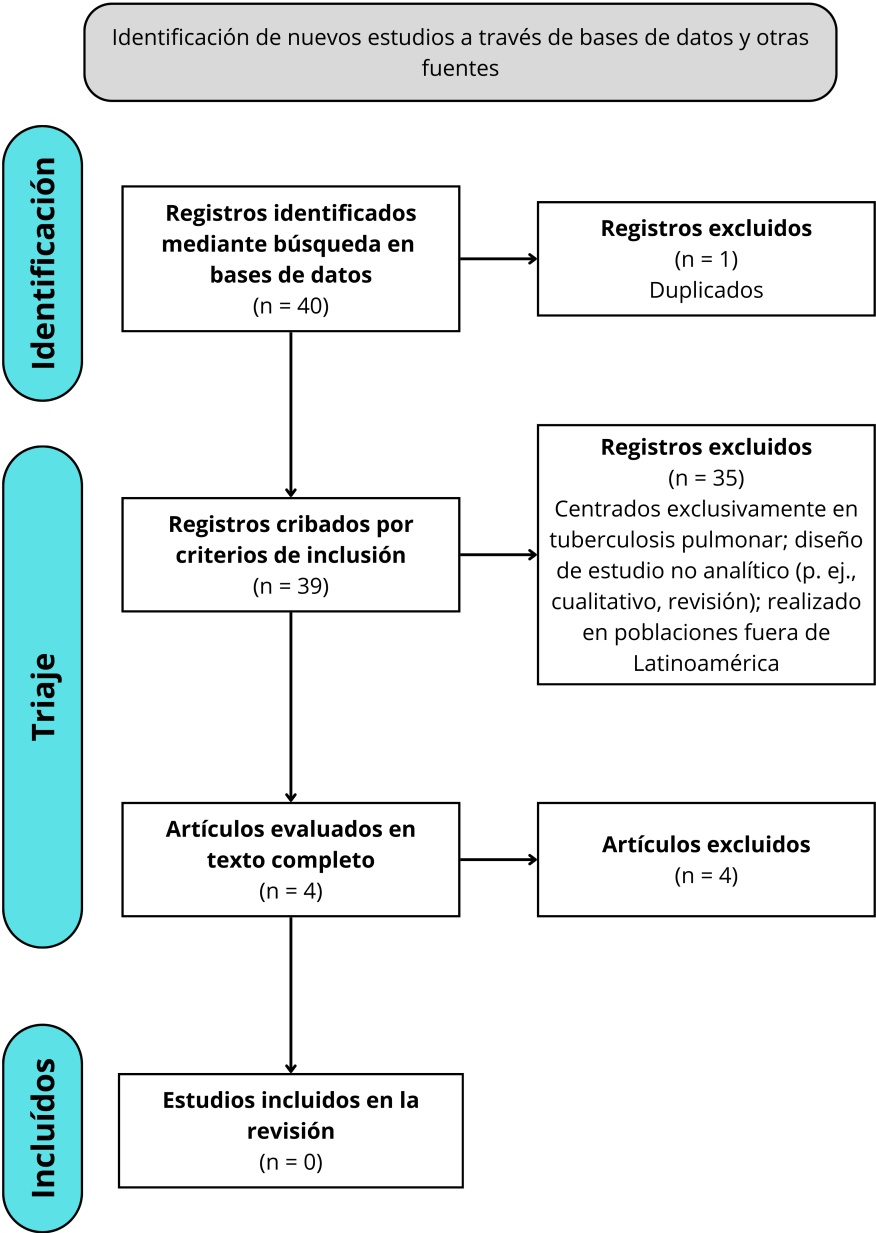


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Tabla 1. Estudios excluidos en la fase de texto completo y motivos de exclusión.

Autor (Año)	País	Título	Motivo de exclusión
Nogueira et al. (2018) (12)	Brasil	Factors associated with tuberculosis treatment delay in patients co-infected with HIV	Datos de EPTB no reportados de forma separada. El análisis de riesgo se realiza sobre la cohorte total de TB/VIH, sin análisis estratificado para EPTB.
Ríos-Hincapié et al. (2020) (13)	Colombia	Delays in HIV and TB diagnosis and treatment initiation in co-infected patients in Colombia	Datos de EPTB no reportados de forma separada. El análisis de riesgo se realiza sobre la cohorte total de TB/VIH, sin análisis estratificado para EPTB.
Sánchez et al. (2018) (15)	Colombia	Análisis de letalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis	Desenlace incorrecto. El desenlace principal del análisis de asociación es la <i>mortalidad</i> , no el <i>retraso diagnóstico</i> .
Westerlund et al. (2015) (14)	Perú	Tuberculosis-related knowledge is associated with patient outcomes	Datos de EPTB no reportados de forma separada. El análisis de retraso se aplica a la cohorte general de TB, sin análisis específico para EPTB.

tiva o el metaanálisis. Por lo tanto, esta revisión sistemática identifica una brecha de conocimiento absoluta en la literatura analítica que cuantifique los factores de riesgo asociados al retraso diagnóstico o terapéutico específicamente en pacientes con tuberculosis extrapulmonar en el contexto de Latinoamérica.

4. DISCUSIÓN

El hallazgo principal de esta revisión sistemática es la ausencia total de estudios observacionales analíticos que investiguen los factores de riesgo asociados al retraso diagnóstico o terapéutico específicamente en pacientes con tuberculosis extrapulmonar (EPTB) en la región de Latinoamérica y el Caribe. Este «hallazgo nulo» no debe interpretarse como una falla de la metodología de revisión, sino como una demostración robusta de una brecha de conocimiento crítica. Evidencia una debilidad fundamental en la forma en que los sistemas de vigilancia e investigación de la TB en la región recopilan y analizan los datos sobre esta forma de la enfermedad.

La razón principal de esta brecha de evidencia se hizo evidente durante la evaluación de texto completo de los cuatro estudios preseleccionados (12–15). Estos estudios, aunque realizados en países de la región (Brasil, Colombia, Perú) y centrados en el retraso de la TB, cometen un error metodológico consistente: la agregación de datos. Analizan la «tuberculosis» como una entidad única, mezclando casos pulmonares (TBP) y extrapulmonares (EPTB) en un solo análisis de riesgo. Esta práctica impide identificar los factores de riesgo específicos de la EPTB.

El proceso diagnóstico de la EPTB es fundamentalmente distinto y más complejo que el de la TBP (7). Se basa en síntomas inespecíficos, requiere un alto índice de sospecha y depende de métodos invasivos (p. ej., biopsias, punciones) para obtener muestras que son inherentemente paucibacilares (8, 16, 17). Por lo tanto, los factores que retrasan el diagnóstico de una TBP (p. ej., acceso a baciloscopia) no son los mismos que los que retrasan el diagnóstico de una EPTB (p. ej., acceso a tomografía o histopatología). Los sistemas de vigilancia de salud pública que no desagregan los

datos por sitio de enfermedad (18, 19) perpetúan esta invisibilidad metodológica.

Más allá de la agregación de datos, la investigación sobre el retraso en EPTB enfrenta otras barreras metodológicas y operativas. En primer lugar, la EPTB no es una sola enfermedad, sino un espectro de condiciones (desde linfadenitis hasta meningitis) con diferentes vías diagnósticas, lo que dificulta el reclutamiento de cohortes prospectivas homogéneas (20). En segundo lugar, cualquier estudio sobre el «retraso» es, por definición, retrospectivo y depende de la memoria del paciente para definir el «inicio de los síntomas», un dato notorio por su variabilidad y propensión a datos faltantes (21–23).

Esta ausencia de datos en Latinoamérica contrasta marcadamente con la evidencia emergente de otras regiones de alta carga. Por ejemplo, estudios en África sí han comenzado a desentrañar este problema. Investigaciones en Ghana y Etiopía han identificado factores de riesgo claros para el retraso en EPTB, como la coinfección por VIH (24, 25), el género femenino (25), y el hecho de presentar EPTB *per se* como un predictor independiente de un mayor retraso del sistema de salud (26). Esto demuestra que el problema es investigable, pero que Latinoamérica se encuentra rezagada.

Incluso la literatura sobre el retraso en la TB pulmonar en la región es escasa y no extrapolable. Los pocos estudios disponibles la atribuyen a factores como el bajo índice de sospecha en el primer nivel de atención o las barreras de acceso (27), pero estos hallazgos no pueden aplicarse a un paciente con cefalea por TBM o dolor lumbar por enfermedad de Pott.

Las implicaciones clínicas de esta brecha de evidencia son graves. El retraso en el diagnóstico de la EPTB no es trivial. En formas como la meningitis tuberculosa, está directamente correlacionado con una mortalidad y discapacidad neurológica superiores al 50% (9). En la TB espinal, los retrasos diagnósticos (que pueden promediar 6–8 meses) permiten la progresión de la enfermedad hasta el colapso vertebral, la compresión medular y la paraplejía irreversible (28).

Las estrategias regionales de salud pública, como la «Hoja de ruta para la eliminación de la TB en Latinoamérica» (29, 30) y la estrategia «Fin de la TB» de la OMS (31), establecen la «detección temprana» y la «atención a poblaciones vulnerables» como pilares centrales. Sin embargo, nuestra revisión demuestra que, para la EPTB, estas estrategias son «ciegas». Los avances regionales en cobertura universal de salud (32) o protección social (como los programas de transferencia de dinero en Brasil) (33) no pueden mejorar los resultados de la EPTB si no se sabe quién está en riesgo de retraso, dónde ocurre ese retraso (en el paciente o en el sistema) y por qué.

Esta revisión sistemática tiene fortalezas significativas. Se adhirió a un protocolo preestablecido y riguroso, basado en las directrices PRISMA y Cochrane. La estrategia de búsqueda fue exhaustiva e incluyó bases de datos regionales clave (LILACS, SciELO), que son esenciales para capturar la producción científica de Latinoamérica y que a menudo se omiten en revisiones publicadas en inglés. La principal limitación de nuestro estudio es, paradójicamente, el propio hallazgo. La ausencia de literatura primaria elegible impide la síntesis de factores de riesgo y la realización de un metaanálisis. Sin embargo, este hallazgo de «cero estudios» (*empty review*) es el resultado más importante de la revisión, ya que expone formalmente una brecha crítica que debe ser abordada por investigadores y autoridades de salud pública en la región.

En conclusión, esta revisión sistemática demuestra una brecha de evidencia crítica: la ausencia de estudios analíticos sobre los factores de riesgo de retraso diagnóstico para la tuberculosis extrapulmonar en Latinoamérica. La práctica actual de agregar datos de EPTB con TBP en la investigación y vigilancia vuelve invisibles los desafíos diagnósticos únicos de la EPTB. Dado que este retraso está directamente asociado con una alta mortalidad y secuelas irreversibles, especialmente en formas meníngeas y espinales, esta brecha de conocimiento impide el diseño de intervenciones de salud pública efectivas y socava los objetivos de la OMS (31) y la hoja de ruta regional (29).

Hacemos un llamado urgente a los programas nacionales de control de la TB, a los ministerios de salud y a los investigadores en Latinoamérica para que modifiquen los sistemas de recolección de datos. Es imperativo implementar la desagregación obligatoria de los datos de vigilancia por sitio de enfermedad (pulmonar vs. extrapulmonar). Solo a través de esta acción se podrá generar la investigación primaria necesaria para entender por qué se retrasa el diagnóstico de EPTB en la región y, finalmente, desarrollar las políticas de detección temprana basadas en evidencia que se necesitan para prevenir la morbilidad grave y la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Chen M, Zhang F, Liu Y, Lin Y, Wu D, Chen X. Age-stratified immune characteristics in central nervous system tuberculosis patients: A comparative T lymphocyte subset analysis within a cohort of 862 extrapulmonary tuberculosis patients. Research Square. 2025. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-7519458/v2>
2. Ben Ayed H, Koubaa M, Marrakchi C, Rekik K, Hammami F, Smaoui F, et al. Extrapulmonary tuberculosis: Update on the epidemiology, risk factors and prevention strategies. *Int J Trop Dis*. 2018;1(1). Disponible en: <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijtd/international-journal-of-tropical-diseases-ijtd-1-006.php?jid=ijtd>
3. Yang D, Kong Y. The bacterial and host factors associated with extrapulmonary dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Biol*. 2015;10(3):252-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11515-015-1358-y>
4. Grønningen E, Nanyaro M, Ngada E, Mustafa T. Diagnostic and treatment delay in extrapulmonary tuberculosis and association with mortality: Experiences from Mbeya, Tanzania. *PLoS One*. 2025;20(3):e0320691. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0320691>
5. Saxena S, Hariharan D. Extrapulmonary tuberculosis presentation in the form of a chest wall abscess with no pulmonary involvement in the UK: a case report. *J Surg Case Rep*. 2022;(9):rjac421. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jscr/rjac421>
6. Jaryal A, Raina R, Sarkar M, Sharma A. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count. *Lung India*. 2011;28(4):263-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.85687>
7. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(2):47-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2015.78.2.47>
8. Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(1):20-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695x.2012.00987.x>
9. Modi M, Garg A. Tuberculosis of Central Nervous System. *J Postgrad Med Educ Res*. 2013;47(4):202-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10028-1086>
10. Alvarado-Esquivel C, García-Corral N, Carrero-Dominguez D, Enciso-Moreno JA, Gurrola-Morales T, Portillo-Gómez L, et al. Molecular analysis of *Mycobacterium* isolates from extrapulmonary specimens obtained from patients in Mexico. *BMC Clin Pathol*. 2009;9(1):1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6890-9-1>

11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(9):790-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>
12. Nogueira BMF, Rolla VC, Akrami KM, Kiene SM. Factors associated with tuberculosis treatment delay in patients co-infected with HIV in a high prevalence area in Brazil. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195409. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0195409>
13. Ríos-Hincapié CY, Rojas M, López M, Porras A, Luque R, Pelissari DM, et al. Delays in HIV and TB diagnosis and treatment initiation in co-infected patients in Colombia. *Int J STD AIDS.* 2020;31(5):410-9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1177/0956462419881074>
14. Westerlund EE, Tovar MA, Lönnnermark E, Montoya R, Evans CA. Tuberculosis-related knowledge is associated with patient outcomes in shantytown residents; results from a cohort study, Peru. *J Infect.* 2015;71(3):347-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.010>
15. Sánchez MA, Pino J, Pacheco R, García JF. Lethality analysis in patients with tuberculosis diagnosis in a high complexity hospital in Cali, Colombia. *Rev Chilena Infectol.* 2018;35(2):133-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200133>
16. Giudice AD, Perna R, Baldoni T, Scarano F, Rosa AD, Pontarelli A, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF ultra for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: A retrospective analysis in a low-tuberculosis prevalence setting. *J Tuberc Res.* 2021;09(03):219-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4236/jtr.2021.93021>
17. Noussair L, Bert F, Leflon-Guibout V, Gayet N, Nicolas-Chanoine MH. Early diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis by a new procedure combining broth culture and PCR. *J Clin Microbiol.* 2009;47(5):1452-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00066-09>
18. Huang L, Niu Y, Zhang L, Yang R, Wu M. Diagnostic value of chemiluminescence for urinary lipoarabinomannan antigen assay in active tuberculosis: insights from a retrospective study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1291974. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1291974>
19. Lyerla R, Stroup DF. Toward a public health surveillance system for behavioral health. *Public Health Rep.* 2018;133(4):360-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0033354918772547>
20. Orsmond GI, Cohn ES. The distinctive features of a feasibility study: Objectives and guiding questions. *OTJR (Thorofare N J).* 2015;35(3):169-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1539449215578649>
21. Pozo-Rosich P, van Veelen N, Caronna E, Vaghi G, Torres-Ferrus M, van der Arend BWH, et al. Guidelines of the International Headache Society for Real-World Evidence studies in migraine and cluster headache. *Cephalalgia.* 2025;45(3):3331024251318016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/03331024251318016>
22. Warnecke RB, Campbell RT, Vijayasiri G, Barrett RE, Rauscher GH. Multilevel examination of health disparity: The role of policy implementation in neighborhood context, in patient resources, and in healthcare facilities on later stage of breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(1):59-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0945>
23. Zürrer WE, Cannon AE, Ilchenko D, Gaitán MI, Granberg T, Pielh F, et al. Misdiagnosis and underdiagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler.* 2024;30(11-12):1409-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/13524585241274527>
24. Antel K, Levetan C, Mohamed Z, Louw VJ, Oosthuizen J, Maartens G, et al. The determinants and impact of diagnostic delay in lymphoma in a TB and HIV endemic setting. *BMC Cancer.* 2019;19(1):384. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5586-4>
25. Ohene SA, Bakker MI, Ojo J, Toonstra A, Awudi D, Klatser P. Extra-pulmonary tuberculosis: A retrospective study of patients in Accra, Ghana. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209650. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209650>
26. Belay M, Bjune G, Ameni G, Abebe F. Diagnostic and treatment delay among Tuberculosis patients in Afar Region, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2012;12(1):369. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-369>

27. Iannella HA, Luna CM. Community-acquired pneumonia in Latin America. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):868-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592076>
28. Yadav S. Multidrug-resistant tuberculosis of the spine with bilateral psoas and pre- and paravertebral abscesses in an immunocompetent Indian female with multiple adverse drug reactions: The world's first report. *Cureus*. 2024;16(1):e51835. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.51835>
29. Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminating tuberculosis in Latin America: making it the point. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):73-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000449>
30. Rendon A, Fuentes Z, Torres-Duque CA, Granado MD, Victoria J, Duarte R, et al. Roadmap for tuberculosis elimination in Latin American and Caribbean countries: a strategic alliance. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1282-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01549-2016>
31. Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(3):148-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trv108>
32. Jesus GS, Pescarini JM, Silva AF, Torrens A, Carvalho WM, Junior EPP, et al. The effect of primary health care on tuberculosis in a nationwide cohort of 7.3 million Brazilian people: a quasi-experimental study. *Lancet Glob Health*. 2022;10(3):e390-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00550-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00550-7)
33. Torrens AW, Rasella D, Boccia D, Maciel ELN, Nery JS, Olson ZD, et al. Effectiveness of a conditional cash transfer programme on TB cure rate: a retrospective cohort study in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(3):199-206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trw011>